

# ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.5-002.3

## ИММУНИТЕТ И ИНФЕКЦИЯ: МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ВОЗБУДИТЕЛЯ ИНФЕКЦИИ

Л.М. Киселева, И.Р. Каримов, А.А. Сяпукова, А.С. Качусова,  
Е.А. Девиен, П.В. Балашова

*Ульяновский государственный университет*

Представлена сравнительная характеристика иммунного ответа у 64 пациентов с пиодермиями и 84 больных с ВИЧ-инфекцией на различных стадиях болезни. Рассматриваются механизмы взаимодействия возбудителей инфекций с иммунной системой хозяина и влияние иммуносупрессии на течение и исход болезни у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных больных с пиодермиями.

**Ключевые слова:** иммунитет, возбудитель, инфекция, пиодермии, ВИЧ-инфекция.

**Введение.** Современные сведения о механизмах взаимодействия возбудителей инфекций с иммунной системой хозяина многочисленны, часто противоречивы и нередко сложны для интерпретации интернистам. Течение заболевания у конкретного индивидуума определяется совокупностью факторов неспецифической защиты, клеточными и гуморальными звеньями иммунитета, патогенностью возбудителя и генетической детерминацией организма хозяина. Выделяют несколько вариантов стратегии возбудителя в макроорганизме:

– пожизненная персистенция (латенция вирусов, мутации эпитопов, внутриклеточная секвестрация, молекулярная мимикрия);

– повреждение механизмов иммунной защиты (ингибция активации макрофагов, активности естественных киллеров, апоптоза, снижение экспрессии иммунных рецепторов, нарушение ответа IFN, цитокинов, синтез аналогов цитокинов, хемокинов);

– использование механизмов иммунитета в интересах возбудителя (инфицирование циркулирующих клеток, размножение в активированных лимфоцитах, делеция Т-клеток через сверхстимуляцию, индукция иммунной

атаки на Т-клетки, использование сигнальных путей IFN-I типа.

Для иммунной системы характерен комплексный принцип работы, где специфические и неспецифические функции осуществляются в едином блоке иммунного реагирования, совместно с другими системами для сохранения динамического гомеостаза организма. Особый интерес в этой связи представляет изучение как общих закономерностей адаптивно-компенсаторных иммунологических реакций, так и характерных особенностей при бактериальных и вирусных инфекциях, определяющих тип взаимодействия макро- и микроорганизма на уровне задействованной в патологическом процессе иммунной системы.

**Цель исследования** – изучить характер взаимодействия иммунной системы и возбудителей, вызывающих пиодермии и ВИЧ-патологию.

**Материалы и методы.** В исследование включено 64 пациента с пиодермиями различной этиологии; первичные – 32,8 %, вторичные – 67,2 %. В наших наблюдениях преобладали женщины (68,7 %), мужчин, соответственно, 31,3 %. Средний возраст обследуемых

пациентов составил  $45,1 \pm 4,8$  года. Продолжительность госпитализации –  $15,3 \pm 7,3$  дня.

В ходе настоящего исследования также был проведен анализ клинических форм и этиологической структуры пиодермий у пациентов с ВИЧ-положительным ( $n=32$ ) и ВИЧ-негативным ( $n=52$ ) статусом. На момент обращения у обследованных выявлены заболевания кожи бактериальной природы: фолликулит (19,5 %), фурункулез (24,1 %), гидраденит (3,2 %), карбункул (2,3 %), импетиго (36,4 %), эктима (6,8 %), хроническая язвенно-вегетирующая пиодермия (5,4 %), вульгарный сикоз (2,3 %). У пациентов с ВИЧ-инфекцией чаще (в 36,9 %) диагностированы хронические и глубокие формы пиодермий. В среднем длительность пребывания на стационарном лечении у ВИЧ-инфицированных составила 16,7 койко-дней, у ВИЧ-негативных – 12,3 койко-дня. Анализ микробиологических исследований показал, что в обеих группах чаще высевалась стафилококковая флора. Сапрофитные штаммы *Proteus spp.*, *Diphtheroids spp.* выделены только у ВИЧ-инфицированных пациентов (6,2 %). ВИЧ-положительные пациенты имели продвинутую стадию болезни: IVA – 20 %, IVB – 32 %, IVB – 48 %.

Основными методами исследования были клинико-катамнестический, лабораторно-инструментальный, статистический.

**Результаты и обсуждение.** Иммунная система обладает значительными возможностями в формировании защитных реакций, восполняя недостаток одних факторов другими и управляя межклеточными взаимодействиями для достижения максимального эффекта защиты. Хорошо известный факт: течение и исход одной и той же инфекции имеет множество вариантов, что связано с полиморфизмом контролирующей иммунные функции генов, локализованных на 5-й и 6-й хромосомах.

Проведенное выборочное исследование позволяет констатировать, что пиодермии сохраняют свою этиологическую структуру и клинические признаки заболевания. Кожа представляет собой открытую биологическую систему, колонизированную значительным количеством резидентных (условно-

патогенных) микроорганизмов (*Staphylococcus spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Corynebacterium spp.*, *Pityrosporum ovale* и др.), и обсемененность ими зависит от возраста, индивидуальных особенностей кожных покровов, условий жизни человека и т. д. [6].

По данным ряда исследований, у пациентов с хроническими пиодермиями стафилококк в монокультуре выделяют в 57,0–90,8 %, эпидермальный стафилококк – в 10,0–12,2 %, стрептококк – в 8,6–9,5 % случаев [3; 11]. При микст-инфекции наиболее частыми ассоциациями микроорганизмов бывают различные сочетания стафилококков с кишечной (2–4 %), синегнойной палочкой (8–10 %), вульгарным протеом, энтерококками и бактероидами (до 12 %) [3; 11]. Дети (особенно раннего возраста) более предрасположены к стафилококковым и стрептококковым инфекциям, чем взрослые. Это обусловлено недостаточностью барьерной функции кожи (легкой ранимостью, низкой бактерицидностью), неспецифических факторов защиты, фагоцитоза и функции иммунокомпетентных клеток [8]. Весь перечисленный комплекс агрессии и защиты возбудителей пиодермии у взрослых и детей при раздельном или сочетанном действии формирует патологический очаг со всеми его особенностями.

Структура бактериальных инфекций кожи в обследуемой когорте: остиофолликулит (7,8 %), фолликулит (18,7 %), фурункул (20,3 %), гидраденит (9,3 %), карбункул (6,3 %), импетиго (25,1 %), эктима (4,7 %), хроническая язвенно-вегетирующая пиодермия (3,1 %), вульгарный сикоз (3,1 %), абсцедирующий подрывающий перифолликулит Гоффманна (1,6 %).

В развитии пиодермий ведущая роль принадлежит стафилококкам (2–90 %), что обусловлено их обширным распространением во внешней среде (пыли, воздухе, воде, поверхности окружающих предметов и т. д.), на коже и слизистых оболочках больных и здоровых людей. В этиологической структуре преобладают стафилодермии (78,1 %), из них по видам: *Staphylococcus hominis* (22,0 %), *Staphylococcus aureus* (32,0 %), *Staphylococcus*

*epidermidis* (14,0 %), *Staphylococcus haemolyticus* (28,0 %), *Staphylococcus saprophyticus* (4,0 %). Род *Staphylococcus* включает более 13 видов, из которых наиболее значимы для человека *S. aureus*, *S. epidermidis* и *S. saprophyticus*. В процессе жизнедеятельности патогенные стафилококки вырабатывают много продуктов с выраженными токсическими свойствами. Факторами патогенности *S. aureus* служат микрокапсула, компоненты клеточной стенки, ферменты и токсические субстанции, позволяющие им при определенных условиях преодолевать защитные барьеры кожи и слизистых оболочек. Поэтому одно из наиболее важных условий, способствующих развитию пиодермий, заключается в нарушении нормального функционирования и взаимодействия различных звеньев иммунной системы [7]. Экзотоксины суперантигены *S. aureus* – энтеротоксины В и С – способны вызывать синдром токсического шока, эксфолиативные токсины А – синдром «обожженной» кожи и буллезное импетиго. Суперантигены – это антигены, способные «обходить» обычную последовательность иммунного ответа. При обычном ответе активируется от 0,01 до 0,1 % всех циркулирующих Е-клеток, а при суперантигенах – 5–30 %, в результате чего происходит массивное выделение цитокинов – возникает токсический шок. Благодаря особенностям строения (капсула, протеин А, тейхоевые кислоты и др.) стафилококки способны противостоять активности фагоцитов и специфических антител. Выделяемые ими ферменты выполняют функции «агрессии» и «защиты»: гиалуронидаза способствует инвазии, ДНКаза обеспечивает питательным материалом и препятствует чужеродной ДНК проникать внутрь клетки микроорганизмов, коагулаза вызывает образование тромбов и фибриновых «чехлов» вокруг стафилококков, фибринолизин разрушает сети фибрина, по которым фагоциты продвигаются к месту скопления микроорганизмов [8].

Стрептодермии составили 21,9 %, по видам возбудителей: *Streptococcus anhaemolyticus* (28,6 %), *Streptococcus pyogenes* (21,4 %), *Streptococcus mitis* (14,3

%), *Streptococcus faecium* (14,3 %), *Streptococcus anginosus* (14,3 %), *Streptococcus faecalis* (7,1 %). При стрептококковой инфекции активно действует М-протеин, угнетающий хемотаксис нейтрофилов, стрептолизина, усиливающий гемолиз ДНКазы и гиалуронидазы, обеспечивающих проникновение стрептококков. Кроме того, экзотоксины, вырабатываемые стафило- и стрептококками ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ), влияют на ход иммунологических реакций и выступают как активные антиген-специфические иммуномодуляторы. Иммуносупрессивными свойствами обладают протеин-А стафилококка, экзотоксин, тейхоевые кислоты, а также ферменты – лизоцим и гиалуронидаза. Они вызывают стимуляцию субпопуляций Т-лимфоцитов ( $CD4^+$  и  $CD8^+$ ) и угнетение гуморального иммунитета. Взаимодействие с лимфоцитами может быть опосредованным через F-рецепторы к иммуноглобулинам классов G и M, при этом высокие дозы токсина на 85–92 % подавляют экспрессию F-рецепторов, а низкие – стимулируют Т-лимфоциты [12; 14].

Однако разделение лиц с бактериальными инфекциями кожи (пиодермиями) и вирусно-бактериальной ассоциацией (ВИЧ-инфицированные) позволило выявить ряд особенностей клинических проявлений заболеваний и характера иммунного ответа в наблюдаемых группах: отмечается увеличение хронических и глубоких форм, характеризующихся частыми рецидивами, торпидностью к проводимому лечению. Нередко бывает сочетание различных форм заболевания у одного и того же больного, участились случаи редких и тяжелых форм. Среди многообразия форм хронической пиодермии вычленили часто и редко встречающиеся заболевания. К часто встречающимся относят хронический фолликулит, фурункулез [1; 2; 10; 11]. Редко встречающиеся: хроническая язвенная пиодермия, язвенно-вегетирующая, гангренозная, абсцедирующий подрывающий фолликулит Гоффманна, шанкриформная пиодермия [5; 9; 13]. Глубокие формы, как правило, протекают тяжело и возникают у лиц с тяжелыми соматическими заболеваниями, что подтверждают и другие исследователи.

Микст-патология на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции обусловлена бактериальными, вирусными и грибковыми поражениями. В исследуемой группе при бактериальном инфицировании преобладали пневмонии (52 %), ангиогенный сепсис (28 %), туберкулезная инфекция (12 %), экссудативный плеврит (12 %), холецистопанкреатит (8 %), инфекционный эндокардит (8 %), гнойничковые заболевания кожи (8 %), менингит (4 %). Среди заболеваний вирусной природы в наблюдаемой популяции преобладают ВГС- (96 %) и ВГВ-этиологии (20 %); персистентные вирусные инфекции: ЦМВ (56 %), ВЭБ (28 %). Из грибковых инфекций – кандидоз (60 %), орофарингомикоз (20 %).

В фазу репликации вируса нарушается узнавание антигена в комплексе HLA I и II класса. Протеины вируса подавляют выработку молекул HLA I класса, тем самым способствуя подавлению функции естественных киллеров и препятствуя распознаванию вируса цитотоксическими CD<sub>8</sub> – лимфоцитами. Белки вируса иммунодефицита снижают выработку CD<sub>4</sub> на инфицированных Т-клетках, ограничивая ответ CD<sub>4</sub><sup>+</sup> Т-хелперов на присутствие антигена в комплексе с молекулами HLA II класса.

Несмотря на многочисленные механизмы иммуносупрессии, ВИЧ-инфекция у разных лиц протекает неодинаково. Основная клетка-мишень CD<sub>4</sub><sup>+</sup> – хелперная популяция Т-лимфоцитов снижается, увеличивая скорость прогрессирования болезни и способствуя ее фатальному исходу. При оценке уровня CD<sub>4</sub>-клеток выявлено значительное снижение этой популяции в наблюдаемой группе: 0–100/мкл (40 %), 101–200/мкл (20 %), 201–300/мкл (16 %), 301–400/мкл (24 %).

У 60 % инфицированных отмечены уровень CD<sub>4</sub>-клеток ниже 200/мкл, IV стадия ВИЧ-инфекции, характеризующаяся одновременным или последовательным развитием на фоне глубокой иммуносупрессии нескольких вторичных заболеваний, не поддающихся этиотропной терапии, длительное рецидивирующее течение вторичного заболевания с поражением других клеток-мишеней, сепсис с некупируемой полиорганной недостаточностью, декомпенсированный цирроз печени

(класс С по Чайлд – Пью), сердечно-легочная недостаточность IV степени по НИНА при инфекционном эндокардите и отсутствии возможности оперативного лечения.

Отличительные особенности характера иммунного реагирования при моно- и микст-патологии связаны с индивидуальными генетически-детерминированными реакциями на конкретный антигенный раздражитель. Возбудитель также влияет на свойства иммунной системы хозяина, и только на популяционном уровне в гиперэндемичных регионах, способствуя селекции аллельных вариантов или мутации генов, контролирующих иммунные реакции конкретного индивида.

С учетом иммунологического реагирования выделены нормергические пиодермии как заболевания с нормальной реактивностью и патергические пиодермии, развивающиеся на фоне измененной функции иммунной системы, с характерными аллергическими и гиперергическими реакциями, что и обуславливает иммунологический полиморфизм при пиодермиях. Нарушения иммунного статуса носят, как правило, вторичный (приобретенный) характер и проявляются тремя типами нарушений иммунологической реактивности: активацией клеточного иммунитета с тенденцией к угнетению гуморального звена; супрессией клеточного иммунитета с тенденцией к активации гуморального звена; супрессией клеточного и гуморального звеньев иммунитета [1; 2].

Иммунные нарушения связаны с характером клинического течения, тяжестью, распространенностью и длительностью заболевания, что подтверждается электронно-микроскопическими исследованиями: на субмикроскопическом уровне выявлены особенности клеточных реакций – формирование микроабсцессов из макрофагов и лимфоцитов, нередко с измененной ультраструктурой, а также их значительное участие в фагоцитозе, причем с преобладанием незавершенных реакций. Выявляют дегрануляцию – отсутствие цитоплазматических гранул в нейтрофильных лейкоцитах. При язвенных формах пиодермии обнаруживают зоны персистенции стафилококков, их ассоциацию с другими микроорганизмами в эпидермисе и дерме,

наличие фиброза с формированием мононуклеарных и гистиоцитарных инфильтратов, среди которых встречаются плазматические и гигантские клетки, выраженные структурные изменения капилляров кожи, что свидетельствует о необходимости включения ангиопротекторов при составлении программ лечения [6].

При хронических пиодермиях наблюдаются угнетение неспецифических факторов защиты, функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов. В зависимости от тяжести течения пиодермии выраженность и характер иммунологических нарушений меняются [10]. При легком течении у 70 % больных иммунологические показатели в норме, при среднетяжелом и тяжелом наблюдается снижение абсолютного числа лимфоцитов, лимфоцитов с маркерами CD3, CD4, CD21 на фоне повышения CD8 [4; 11]. У пациентов с поверхностными формами и острым течением заболевания отмечают выраженную тенденцию активации гуморального звена в виде гиперпродукции иммуноглобулинов на фоне повышения CD21 и CD22. У пациентов с глубокими формами часто рецидивирующей пиодермии длительностью более 5 лет нарушения показателей клеточного иммунитета характеризуются снижением фагоцитарной активности нейтрофилов, активности щелочной фосфатазы и миелопероксидазы, уменьшением содержания катионных белков нейтрофилов. Угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов свидетельствует о внутриклеточных метаболических нарушениях, угнетении бактерицидных систем гранулоцитов, что указывает на несостоятельность фагоцитарного звена иммунитета. Более глубокие нарушения клеточного (низкая фагоцитарная активность нейтрофилов, снижение субпопуляций CD8) и гуморального (высокий уровень специфических низкоаффинных антител к антигенам условно-патогенных микроорганизмов) показателей наблюдают у больных с хроническим и тяжелым течением независимо от клинической формы заболевания [1; 2; 10; 11].

Значительную роль в патогенезе пиодермии отводят нарушениям межклеточных взаимодействий, осуществляемым цитокина-

ми (ФНО- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , ИЛ-1, -6 и -8), выявлены различия цитокинового профиля в зависимости от этиологии пиодермии, установлена корреляционная взаимосвязь между снижением уровня ФНО- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  и характером клинического течения пиодермии и длительности стафилодермий [3]. Поэтому для оценки типа иммунных изменений у пациентов с различными клиническими формами пиодермии целесообразно изучать иммунный статус. По показаниям необходимо индивидуально подбирать и назначать иммунные препараты в целях восстановления иммунного гомеостаза и повышения эффективности лечения при пиодермиях.

Стратегия возбудителя в организме, обеспечиваемая конкретными механизмами иммунного реагирования, представляет наибольший интерес для исследования и может служить реальной мишенью терапевтических воздействий.

Полученные данные требуют дальнейшего анализа и изучения с привлечением большего числа пациентов.

**Выводы.** Клинические особенности поражения кожи при пиодермиях и ВИЧ-инфекции, их тяжесть зависят от стадии заболевания, что определяется характером иммунного реагирования и степенью супрессии клеточного звена иммунитета.

Интегральная оценка совокупности полученных данных свидетельствует о том, что сочетанное присутствие нескольких возбудителей приводит к более выраженным клиническим проявлениям болезни, что связано со специфичностью иммунного ответа, индуцированного активированными антигенами.

Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией доминируют поражения органов дыхания, отмечается преобладание тяжелых и среднетяжелых форм инфекционных заболеваний, характерна высокая распространенность HCV-гепатита, персистентных вирусных инфекций и поражения системного характера при IV стадии болезни.

Полученные материалы свидетельствуют о взаимосвязи между тяжестью инфекционного процесса при ВИЧ-инфекции и степенью иммуносупрессии. Имеются существен-

ные изменения в функционировании иммунной защиты, которые должны учитываться в ходе проведения лечебно-диагностических мероприятий.

1. Волкова, Е.Н. Аутоантитела – маркеры аутоиммунных процессов при пиококковых поражениях кожи / Е.Н. Волкова, Ю.С. Бутов, Б.Б. Гнеденко, С.Г. Морозов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2004. – №4. – С. 15–18.

2. Волкова, Е.Н. К проблеме иммунопатогенеза гнойничковых заболеваний кожи / Е.Н. Волкова, Ю.С. Бутов, С.Г. Морозов // Вестник дерматологии и дерматовенерологии. – 2004. – №1. – С. 20–22.

3. Волкова, Е.Н. Оптимизация лечения больных пиодермитами с учетом роли иммунной системы в патогенезе заболевания (клинико-иммунологическое исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.Н. Волкова. – М., 2004. – 25 с.

4. Карсонова, М.И. Изучение некоторых особенностей иммунного статуса при хроническом фурункулезе / М.И. Карсонова, Я.И. Тельнюк, Н.Х. Сетдикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2002. – №3. – С. 67–71.

5. Лосева, В.А. Некоторые аспекты патогенеза и клиники шанкриформной пиодермии / В.А. Лосева, Е.П. Цыганкова, Л.В. Харитонцева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. – №5. – С. 10–13.

6. Масюкова, С.А. Бактериальные инфекции кожи и их значение в клинической практике дер-

матолога / С.А. Масюкова и др. // Consilium Medicum. – 2004. – №3. – С. 180–185.

7. Неруш, О.Г. Иммунный статус у больных стрептостафилодермиями / О.Г. Неруш // Дерматовенерология, косметология. – 2000. – №1. – С. 37–41.

8. Поршина, О.В. Микробный биоценоз кожи и его роль в течении пиодермии у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Поршина. – СПб., 2007. – 20 с.

9. Потекаев, Н.С. Абсцедирующий и подрывающий перифолликулит головы (Гоффманна) как разновидность акне / Н.С. Потекаев, А.В. Кузнецов, К.В. Смирнов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – №2. – С. 18–23.

10. Сетдикова, Н.Х. Комплексные механизмы развития хронического рецидивирующего фурункулеза и пути их коррекции / Н.Х. Сетдикова, Т.В. Латышева // Иммунология. – 2000. – №3. – С. 48–50.

11. Сорокина, Е.В. Особенности иммунного статуса у больных пиодермией (обзор литературы) / Е.В. Сорокина, Е.А. Курбатова, С.А. Масюкова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – №1. – С. 38–41.

12. Тотолян, А.П. Генетика патогенности микроорганизмов / А.П. Тотолян // Вестник РАМН. – М. : Медицина. – 2000. – №11. – С. 29–33.

13. Bianci, L. Pyoderma vegetans and ulcerative colitis / L. Bianci et al. // Brit. J. Dermatol. – 2001. – Vol. 144. – P. 1224–1227.

14. Tenover, F.C. Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: An overview / F.C. Tenover // Clin. Infect. Diseases. – 2001. – Vol. 33. – P. 108–115.

## IMMUNITY AND INFECTION: THE MECHANISMS OF INTERACTION BETWEEN THE IMMUNE SYSTEM AND INFECTON

L.M. Kiselyova, I.R. Karimov, A.A. Syapukova, A.S. Kachusova,  
E.A. Devien, P.V. Balashov

*Ulyanovsk State University*

The comparative characteristic of the immune response in 64 patients with pyoderma and 84 patients with HIV-infection at different stages of the disease. The mechanisms of interaction of infectious agents from the host immune system and the effect of immunosuppression on the course and outcome of disease in HIV-positive and HIV-negative patients with pyoderma.

**Keywords:** immunity, pathogen, infection, pyoderma, HIV-infection.