

## ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

ГУ «432 ордена Красной Звезды Главный военный клинический медицинский центр  
Вооруженных Сил Республики Беларусь»

При пищевой аллергии (ПА) нарушение функции желудочно-кишечного тракта может приводить к формированию и прогрессированию синдрома мальабсорбции, что ведет к большим потерям белка и запускает формирование иммунодефицитного состояния (ИДС), нарушение процессов переваривания обуславливает всасывание в желудочно-кишечном тракте не расщепившихся белковых макромолекул, обладающих свойствами аллергенов (АГ), что усугубляет процессы сенсибилизации. Под влиянием основных иммуногенетических факторов в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки нарушается дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки. При нарушении кишечного биоценоза происходит индукция факторов персистенции, к которым относятся повышение вирулентности, гемолитической ферментативной активности, продукции гиалуронидазы, способности разрушения лизоцима. Бактериальное обсеменение тонкой кишки вызывает деконъюгацию желчных кислот, что приводит к их дефициту в тонкой кишке. В свою очередь деконъюгированные желчные кислоты оказывают токсическое воздействие на слизистую оболочку тонкой кишки, угнетает ее абсорбционные свойства, что отрицательно влияет на белковый обмен и может провоцировать возникновение иммунной недостаточности.

Проведено ретроспективное когортное исследование иммунологических показателей 58 пациентов с ПА и 47 пациентов группы сравнения без повышенной чувствительности к продуктам питания. У пациентов с ПА выявлено статистически значимое снижение Ig M, A и G ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о развитии у них повреждения сочетанного характера в виде комбинированного иммунодефицитного состояния с вторичной иммунной недостаточностью по типу пангипоиммуноглобулинемии. При анализе состояния иммунитета у пациентов с ПА в разных возрастных группах статистически значимых отличий между показателями иммунной системы не выявлено.

Это необходимо учитывать при обследовании пациентов с ПА и выборе тактики комплексного лечебного воздействия.

**Ключевые слова:** пищевая аллергия, иммуноглобулины, иммунодефицитное состояние.

V. A. Zharin

## SECONDARY IMMUNODEFICIENCY WITH FOOD ALIMENTARY

*In food allergy (FA), dysfunction of the gastrointestinal tract can lead to the formation and progression of malabsorption syndrome, which leads to large losses of protein and triggers the formation of an immunodeficiency state (IDS), a violation of digestion processes causes absorption of uncleaned macromolecules in the gastrointestinal tract with the properties of allergens (AG), which exacerbates the processes of sensitization. Under the influence of the main immunogenetic factors in the lamina propria of the small intestinal mucosa, B-lymphocyte differentiation into plasma cells is disturbed. When the intestinal biocenosis is disturbed, persistence factors are induced, including increased virulence, hemolytic enzyme activity, hyaluronidase production, and the ability to destroy lysozyme. Bacterial colonization of the small intestine causes deconjugation of bile acids, which leads to their deficiency in the small intestine. In turn, deconjugated bile acids have a toxic effect on the mucous membrane of the small intestine, inhibits its absorption properties, which negatively affects protein metabolism and can provoke the appearance of immune deficiency.*

*A retrospective cohort study of immunological parameters of 58 patients with FA and 47 patients of the comparison group without increased sensitivity to food was conducted. Patients with FA showed a statistically significant decrease in Ig M, A, and G ( $p < 0,05$ ), which indicates the development in them of a combination of damage in the form of a combined immunodeficiency state with secondary immune deficiency as panhypimmunoglobulinemia. When analyzing the state of immunity in patients with FA in different age groups, there were no statistically significant differences between the immune system parameters.*

**Key words:** food allergy, immunoglobulins, immunodeficiency state.

Пищевая аллергия (ПА), сформированная на фоне хронических заболеваний системы пищеварения, наблюдается у 10–5,0% пациентов. Установлено, что наличие нарушений фермент-секретирующей функции поджелудочной железы, с одной стороны, способствует формированию и прогрессированию синдрома мальабсорбции, что ведет к большим потерям белка и запускает формирование иммунодефицитного состояния (ИДС), с другой – нарушение процессов переваривания обуславливает всасывание в желудочно-кишечном тракте нерасщепившихся белковых макромолекул, обладающих свойствами аллергенов, что углубляет процессы сенсибилизации и создает условия для возникновения моно- или поливалентной ПА, которая встречается значительно чаще, чем «истинная» ПА.

Под влиянием основных иммуногенетических факторов в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки нарушается дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки [5].

Заселение пищеварительного тракта определенными видами и штаммами микроорганизмов, среди которых выделяют три основные группы: главную (бифидобактерии и бактероиды), сопутствующую (молочно-кислые и кишечные палочки, энтерококки, клостридии) и остаточную (стафилококки, грибы, протей), заселяющие слизистые толстого кишечника, приводит к формированию нормальной микробиоты содержимого и слизистых, обеспечивающего так называемую колонизационную ре-

зистентность организма человека по отношению к патогенной флоре. Под нарушением кишечного биоценоза понимают качественное и количественное изменение кишечной микрофлоры – увеличение числа микроорганизмов, симбионтов, в норме отсутствующих или встречающихся в незначительных количествах. Представители условно-патогенной флоры (микроорганизмы, некоторые вирусы, относящиеся к естественной микрофлоре) под воздействием вышеперечисленных факторов могут переходить к фильтрующим L-формам микроорганизмов, что обуславливает возможность внутриклеточного существования с периодическим выходом и персистенцией микроорганизмов в периферической крови. Последнее связывается с индукцией факторов персистенции, к которым относятся повышение вирулентности, гемолитической ферментативной активности, продукции гиалуронидазы, способности разрушения лизоцима. Доказано, что бактериальное обсеменение тонкой кишки вызывает деконъюгацию желчных кислот, что приводит к их дефициту в тонкой кишке. В свою очередь деконъюгированные желчные кислоты оказывают токсическое воздействие на слизистую оболочку тонкой кишки, угнетает ее абсорбционные свойства, что отрицательно влияет на белковый обмен и может провоцировать возникновение иммунной недостаточности [1, 6].

Вышесказанное обуславливает персистирующее течение воспалительных процессов, стертость клинических проявлений, периодические обо-

стрения, раннюю хронизацию заболеваний, формирование лекарственной устойчивости.

Под дисфункциями иммунной системы в современной иммунологии и медицине понимают патологические изменения в иммунной системе различного характера, на фоне которых возможно развитие заболеваний, обусловленных дефектами одного или нескольких механизмов иммунного ответа. Понятие ИДС равно понятию «иммунная недостаточность», от английского immunodeficiency – иммунная недостаточность [3, 6].

Физиологические ИДС отмечаются в период новорожденности, беременности и старости. Постоянные адаптивные изменения иммунной системы являются основой выживания организма в постоянно меняющемся внешнем мире. В разные периоды жизни происходят существенные вариации выраженности иммунных механизмов (активация одних, подавление других звеньев). С точки зрения некоторых авторов, это является физиологическими реакциями приспособления, а не свидетельством формирования каких-либо патологических процессов. Являясь физиологическими вариациями, в то же самое время – это весьма критические для организма человека периоды. Это именно те периоды, в течение которых при неблагоприятных условиях, например, высокая доза вирусных или бактериальных АГ, может легко создаться ситуация, при которой на фоне физиологической несостоятельности иммунитета могут развиваться тяжелые вирусные или бактериальные инфекции, нередко с летальным исходом [1, 2, 7].

Вторичные, или приобретенные, ИДС, или вторичная иммунная недостаточность, во-первых, клиническая категория, имеющая весьма характерные признаки того, что иммунная система индивидуума не справляется с антигенной нагрузкой того или иного вида (бактерии, вирусы, грибы, аллергены), чаще всего инфекционной; во-вторых, в основе клинически проявившейся иммунной недостаточности лежит повреждение иммунной системы – своеобразная лабораторно выявляемая формула иммунных дефектов. Вторичные ИДС, обусловленные аномальным функционированием иммунной системы, характеризующиеся полной или частичной недостаточностью различных ее звеньев, возникают внутриутробно или в любые периоды после рождения в процессе роста и развития организма. Это выражение функциональной неадекватности иммунного ответа на антигенную нагрузку, а суть патогенеза любой формы ИДС заключается в невозможности полной или неполной антигенной элиминации [7].

Иммунная недостаточность может сопровождаться различными клиническими синдромами или их сочетаниями и встречается в виде инфекционного, аллергического, аутоиммунного, лимфопролиферативного, неопластического синдромов.

По данным эпидемиологических исследований, ведущим клиническим проявлением иммунной недостаточности является инфекционный синдром, который встречается от 85 до 95,0% случаев из общего числа всех наблюдаемых клинических синдромов. В общей сложности частота инфекционного синдрома составляет 98,3–100,0%, однако в «чистом виде» – чуть более 50,0%. Опыт показывает, что в остальных случаях инфекционный синдром может сочетаться с аллергическим, аутоиммунным, неопластическим [1, 2, 6].

Без глубокого анализа причин возникновения вторичных ИДС, накопления новых научных данных об особенностях нарушений иммунной системы вторичного характера и их комбинаций, обобщения клинического опыта наблюдения за пациентами с вторичными ИДС нельзя качественно провести иммуномодулирующую терапию. Для выбора оптимальной тактики иммунокоррекции важно знать причину возникновения, уровень, характер, комбинации вторичных повреждений иммунной системы с ориентацией на ведущий клинический синдром. Это позволяет сделать ориентированный выбор тактики ведения иммунокоррекции.

При контакте с патогеном некомпromетированная иммунная система человека развивает стереотипный иммунный ответ при развитии острого вирусного или бактериального инфекционно-воспалительного процесса, в зависимости от вида патогена. Отсутствие стереотипного ответа может являться свидетельством наличия «замаскированной» иммунной недостаточности. В то же время клинические проявления вторичного ИДС на фоне «неизменных параметров», характеризующих работу иммунной системы, могут означать состояние «неотвечаемости», «иммунологического паралича», «реагирования иммунной системы в рамках своих возможностей» на фоне уже существовавшего ранее ИДС. Такие состояния требуют внимательного анализа и, если этого требуют клинические проявления, проведения иммуномодулирующей терапии. В то же время, следует отметить, что при отсутствии клинических проявлений говорить о наличии вторичного ИДС не представляется возможным. Наличие у человека только измененных или сниженных показателей, характеризующих работу иммунной системы, без клинических проявлений следует рассматривать, вероятно, как состояние «риска» развития вторичного ИДС, и эти

лица нуждаются в диспансерном наблюдении, и не более того [1, 2].

Имеется своеобразная структура заболеваний, сопровождающихся вторичными ИДС. По частоте встречаемости на первом месте стоит «инфекционный синдром». По существу, это постоянно персистирующая вирусно-бактериальная инфекция, прогрессирование которой во времени вызывает присоединение новых повреждений иммунной системы, то есть усугубление уже имеющегося ИДС.

Наш практический опыт и опыт других исследователей свидетельствует о том, что у пациентов с различными заболеваниями вирусно-бактериального генеза при клинико-иммунологическом обследовании выявлены нарушения как местного, так и общего иммунного ответа: угнетение функций макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов, Т- и В-клеточного иммунитета, выработки интерферона, нарушения цитокиновой регуляции. Наиболее частым вариантом иммунной недостаточности при инфекционном синдроме является вторичный комбинированный ИДС.

Вторичные нарушения иммунного ответа могут возникать как остро, транзиторно, так и длительно негативно эволюционировать, переходя в хроническую форму, под влиянием как экзо- так и эндогенных влияний. Кроме того, это приводит к развитию других клинических синдромов, в частности, аллергического и аутоиммунного, что провоцирует частые затяжные обострения хронической патологии, резистентные к антибактериальной терапии.

Таким образом, при формировании вторичного ИДС у больных с различными синдромами или их сочетанием имеют место как изолированные, так и комбинированные повреждения иммунной системы. Сочетание синдромов однозначно оказывает влияние на выраженность и характер изменений иммунного статуса. При этом одни синдромы «навязывают» свой иммунологический профиль комбинации, другие оказываются более инертными. Комбинации, влияя более на выраженность, чем на характер иммунопатологии заболеваний с однотипным патогенезом, оказываются менее активными, чем патологические процессы с различными механизмами формирования [6].

### Материал и методы

Ретроспективное когортное исследование иммунологических показателей 58 пациентов с ПА и 47 пациентов группы сравнения без повышенной чувствительности к продуктам питания. Свыше половины лиц исследуемой группы (55,0%) представляли женщины, 45,0% – мужчины. Средний возраст составил  $46,0 \pm 1,9$  лет.

Концентрацию IgG, А и М классов определяли классическим методом радиальной диффузии в агаровом геле [G. Mancini et al., 1965].

Были использованы следующие методы: описательной статистики – вычисление средних значений, средних квадратичных отклонений; тест медиан; анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения: критерии Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапира-Уилка; сравнение двух независимых (несвязанных) групп по одному и более признаку – метод параметрической статистики – t-критерий и методы непараметрической статистики: критерий Вилкоксона, Краскала – Уоллиса и Манна-Уитни; метод рангового корреляционного анализа по Спирмену [4, 8].

### Основная часть

Произведен анализ состояния иммунитета 58 пациентов с ПА и 47 пациентов группы сравнения без повышенной чувствительности к продуктам питания. В качестве контрольных нормативов иммунологических показателей использованы данные обследования 50 практически здоровых лиц. Свыше половины лиц исследуемой группы (55,0%) представляли женщины, 45,0% – мужчины. Распределение по возрасту было следующим: до 30 лет – 24 (22,9%), до 50 лет – 40 (38,1%), более 50 лет – 41 (39,0%).

В нозологической структуре ПА преобладала дерматологическая патология: крапивница, отек Квинке и дерматиты. Течение заболевания у 51,2% пациентов было хроническим, у 30,9% рецидивирующим, у 17,9% – острым. Длительность заболевания варьировала от 3 дней до 25 лет. При анализе жалоб обнаружено, что отек Квинке чаще локализуется в области век и губ, сопровождается першением в горле, затруднением дыхания, заложенностью носа, удушьем, бронхоспазмом, мелкоочечной сыпью. Реже встречались симптомы жжения и боли в абдоминальной области, повышение температуры (при отсутствии инфекционного процесса), рвота. Наследственный алергоанамнез был отягощен по линии ближайших родственников у 4 человек (поллиноз, БА).

Показатели пациентов с ПА и лиц групп сравнения разделены на подгруппы в зависимости от формы заболевания и обработаны методом непараметрической статистики с определением теста медиан, критерия Краскала-Уоллиса и U-критерия Манна-Уитни (таблица 1, рисунок 1–3). У пациентов с ПА выявлено статистически значимое (таблица 1) снижение Ig M, А и G ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует

Таблица 1. Оценка показателей гуморального иммунитета у лиц с ПА и групп сравнения

Показатель	Здоровые добровольцы (ЗД) n = 50	Группа сравнения (неПА), n = 47	Группа с ПА n = 58	Тест Краскала-Уоллиса (p)	ПА в сравнении с ЗД	ПА в сравнении с неПА	НеПА в сравнении с ЗД
IgG (г/л)	14,0(10,5-16,5)	9,7(1,4-11,1)	1,2(1,0-10,6)	<0,0001	<0,0001	0,014	<0,0001
IgM (г/л)	1,1(0,7-1,5)	1,2(0,5-1,6)	0,3(0,1-1,1)	<0,0001	0,00008	0,0007	0,980
IgA (г/л)	2,2(1,8-2,9)	1,7(0,3-2,6)	0,3(0,2-1,9)	<0,0001	<0,0001	0,011	0,012

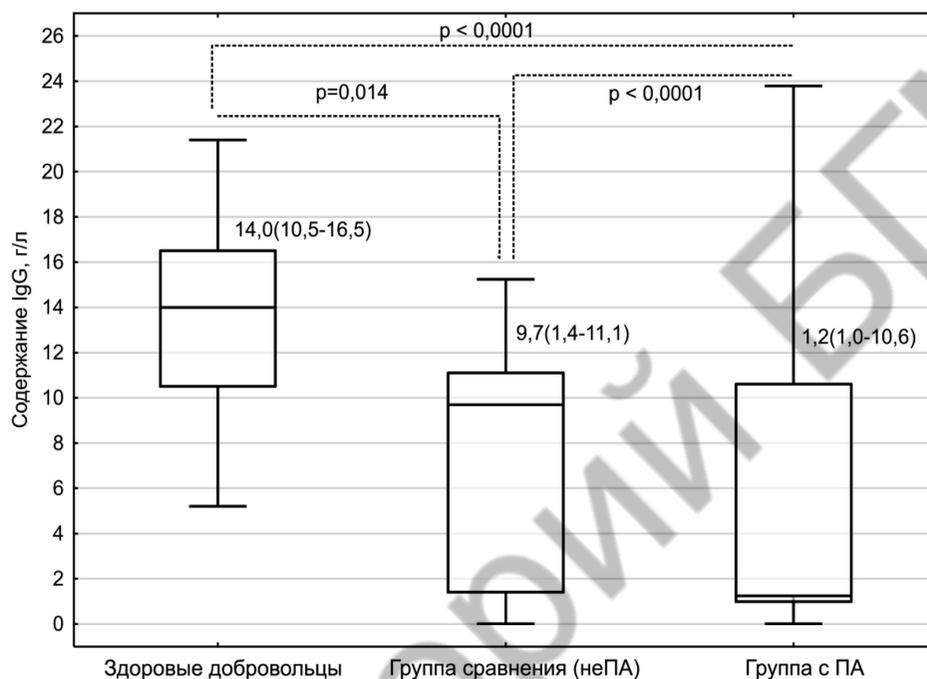


Рис. 1. Диаграмма содержания IgG в крови у пациентов с ПА и групп сравнения

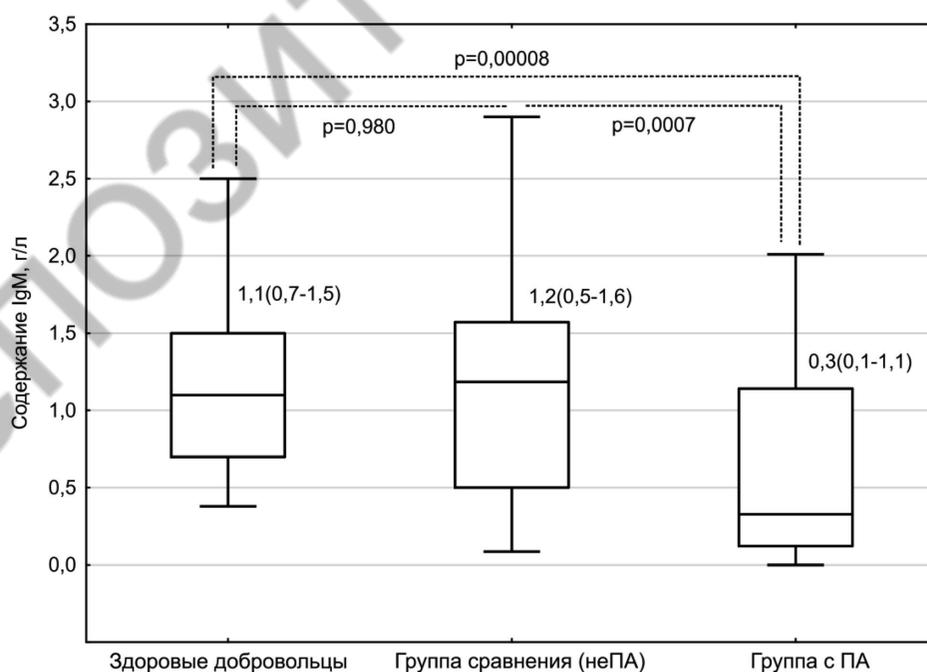


Рис. 2. Диаграмма содержания IgM в крови у пациентов с ПА и групп сравнения

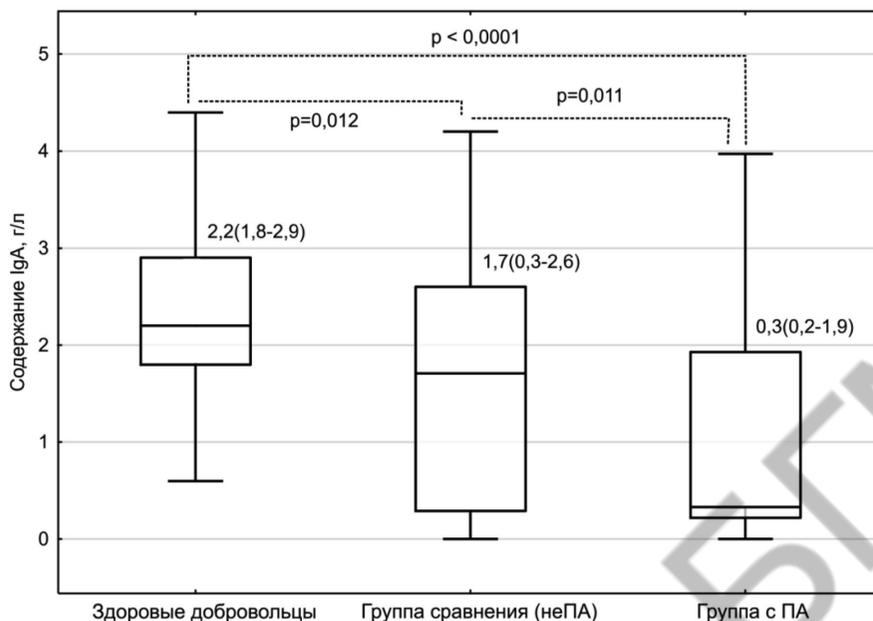


Рис. 3. Диаграмма содержания IgA в крови у пациентов с ПА и групп сравнения

о развитии у них повреждения сочетанного характера в виде комбинированного иммунодефицитного состояния с вторичной иммунной недостаточностью по типу пангипоиммуноглобулинемии.

Нами определена взаимосвязь уровня специфических Ig в крови пациентов с ПА методом корреляционного анализа Спирмена (таблица 2, рисунок 4). Выявлена умеренная ( $0,25 < R < 0,75$ ) корреляция между данными показателями.

Таблица 2. Коррелятивные взаимосвязи между содержанием Ig разных классов у пациентов с ПА

Классы Ig	Результаты корреляционного анализа	
	коэффициент R	p-показатель
IgG в сравнении с IgM	0,650972	<0,0001
IgG в сравнении с IgA	0,743557	<0,0001
IgM в сравнении с IgG	0,650972	<0,0001

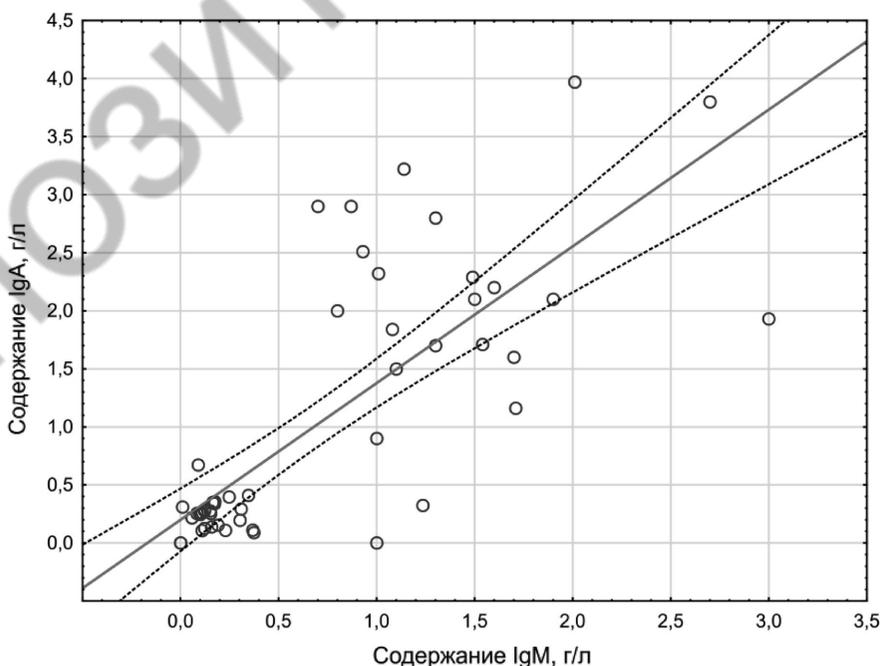


Рис. 4. Диаграмма коррелятивных взаимосвязей между содержанием Ig классов А и М в крови у пациентов с ПА

При анализе изменений иммунной системы у пациентов с ПА различных возрастных групп (таблица 3) статистически значимых различий показателей гуморального иммунитета зависимости от возраста не выявлено.

**Таблица 3. Сравнение показателей иммунитета у пациентов с ПА различных возрастных групп**

Показатель	Пациенты с ПА моложе 30 лет n = 10	Пациенты с ПА 31–50 лет n = 20	Пациенты с ПА старше 50 лет n = 27	Тест Краскала- Уоллиса (p)
IgG	1,2(1,0–9,7)	1,3(1,1–6,5)	1,3(1,0–10,9)	0,849
IgM	0,2(0,1–1,1)	0,3(0,1–1,1)	0,6(0,2–1,4)	0,531
IgA	0,3(0,2–2,3)	0,3(0,3–1,7)	0,3(0,2–1,8)	0,741

Таким образом, на уровне звеньев иммунной системы в группе лиц с аллергодерматозами пищевой этиологии выявлено статистически значимое снижение в сыворотке крови Ig M, A и G ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о развитии у них повреждения сочетанного характера в виде комбинированного иммунодефицитного состояния с вторичной иммунной недостаточностью по типу пангипоиммуноглобулинемии; это необходимо учитывать при обследовании пациентов с ПА и выборе тактики комплексного лечебного воздействия. При анализе

состояния гуморального иммунитета у пациентов с ПА в разных возрастных группах статистически значимых отличий между показателями иммунной системы не выявлено.

### Литература

1. Драник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Драник. – Киев, 2010. – 552 с.
2. Колхир, П. В. Доказательная аллергология – иммунология / П. В. Колхир. – М.: Практик. медицина, 2010. – 528 с.
3. Новиков, Д. К. Клиническая иммунопатология: руководство / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – М.: Мед. лит., 2009. – 464 с.
4. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 305 с.
5. Роль тонкой кишки в патогенезе общей вариабельной иммунной недостаточности / Л. М. Крумс [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – № 2. – С. 43–46.
6. Справочник по иммунотерапии: для практического врача / Н. Н. Володин [и др.]. – М.: Диалог, 2002. – 480 с.
7. Хаитов, Р. М. Аллергология и иммунология: нац. Рук. / Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.
8. Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – СПб.: ВМА, 2002. – 267 с.