

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Воронежский государственный медицинский университет
имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт иммунологии и физиологии
Уральского отделения Российской академии наук

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр хирургии
имени А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ XXI ВЕКА – II

Естественные и медикаментозные
механизмы регуляции
иммунологического гомеостаза



ИЗДАТЕЛЬСТВО
«НАУЧНАЯ КНИГА»

2018

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Воронежский государственный медицинский университет
имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения
Российской академии наук

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр хирургии
имени А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ XXI ВЕКА — II

**Естественные и медикаментозные
механизмы регуляции
иммунологического гомеостаза**

Монография



Москва

Издательство «Научная книга»

2018

УДК 615.37
ББК 53.1
П78

Авторы:

А. М. Земсков, В. А. Черешнев, А. Ш. Ревшвили,
В. М. Земсков, В. И. Попов, В. А. Земскова

Рецензенты:

д-р мед. наук, проф. А. В. Пронин;
д-р мед. наук, проф. Ю. В. Несвижский

П78 **Проблемы клинической иммунологии XXI века — II. Естественные и медикаментозные механизмы регуляции иммунологического гомеостаза [Текст] монография / [А. М. Земсков, В. А. Черешнев, А. Ш. Ревшвили, В. М. Земсков, В. И. Попов, В. А. Земскова]. — М. Издательство «Научная книга», 2018. — 286 с.**

ISBN 978-5-6041051-7-7

В монографии обсуждены 3 дискуссионные проблемы клинической иммунологии: естественные, метаболические и лекарственные механизмы регуляции иммунологического гомеостаза организма. В приложении приводятся результаты использования формализованного математического анализа для идентификации влияния клинических особенностей заболеваний на широкий спектр гемато-иммуно-клинических параметров больных и клинико-лабораторные эффекты дифференцированной иммунотерапии.

Монография представляет интерес для врачей, научных работников, широкого круга специалистов, занимающихся проблемами иммунологии.

УДК 615.37
ББК 53.1

- © Земсков А. М., Черешнев В. А., Ревшвили А. Ш., Земсков В. М., Попов В. И., Земскова В. А., 2018
- © ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, 2018
- © ИИФ УрО РАН, 2018
- © ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, 2018
- © Изд. оформление. Издательство «Научная книга», 2018

ISBN 978-5-6041051-7-7

Оглавление

Введение	6
I Естественные механизмы регуляции иммунологического гомеостаза	8
Глава 1 Неспецифичность и специфичность иммунного реагирования	8
1.1 Естественная резистентность	8
1.2 Неспецифический врожденный иммунитет	9
1.3 Специфический адаптивный иммунитет	12
1.4 Регуляция иммунной реактивности	18
Глава 2 Супрессия и стимуляция иммунологической реактивности при патологических процессах	22
2.1 Иммуносупрессивные и иммуностимулирующие феномены	22
2.2 Влияние алергизации и аутоагрессии на иммунопатологию и ее лечение	27
Глава 3 Частное и общее в функциях иммунной системы.....	40
3.1 Региональный, местный иммунитет	41
3.2 Мукозальный иммунитет	42
3.3 Субсистемный иммунитет	45
3.4 Системный иммунитет	47
3.5 Общеорганизменный иммунитет	49
Глава 4 Деградирующая и интегрирующая функции иммунной системы	54
4.1 Иммунопатологические процессы	55
4.2 С-реактивный белок	56
4.3 Негенетические общеорганизменные эффекты нуклеиновых кислот	59
4.4 Клиническое применение аналогов естественных нуклеиновых кислот.....	64
II Метаболические механизмы регуляции иммунологического гомеостаза	78
Глава 5 Иммуно-метаболические расстройства при различных заболеваниях	78
5.1 Иммуно-метаболические расстройства при неспецифических воспалительных заболеваниях легких.....	78

	5.2	Иммуно-метаболические расстройства при язвенных заболеваниях пищеварительного тракта	89
	5.3	Иммуно-метаболические расстройства при других заболеваниях	94
Глава 6		Метаболический синдром и его влияние на иммунопатологию.....	98
	6.1	Метаболический синдром	98
	6.2	Связь иммунной и липидтранспортной систем	100
	6.3	Метаболический синдром как фактор модификации гомеостаза при заболеваниях различного генеза	100
Глава 7		Иммуно-окислительный стресс при различных заболеваниях	119
	7.1	Рассеянный склероз	120
	7.2	Церебро-васкулярные заболевания	129
Глава 8		Иммуно-метаболические ассоциации при различных заболеваниях.....	138
	8.1	Острый пиелонефрит, желчно-каменная болезнь	138
	8.2	Диффузные заболевания печени	149
III		Медикаментозные механизмы регуляции иммунологического гомеостаза	159
Глава 9		Лекарственная индукция иммунопатологии	159
	9.1	Лекарственная иммуностропность	159
	9.2	Имуностропные осложнения традиционных лекарственных средств	174
Глава 10		Спекулятивные механизмы иммуноотерапии.....	179
	10.1	Алгоритм назначения и виды иммуноотерапии	179
	10.2	Спекулятивные феномены иммуноотерапии ..	183
Глава 11		Польза и вред иммуноотерапии.....	203
	11.1	Вакцины / анатоксины	203
	11.2	Сывороточные препараты	206
	11.3	Иммунодепрессоры.....	208
	11.4	Иммуномодуляторы.....	212
	11.5	Имуностропность противоаллергического лечения	215

	11.6 Клинико-лабораторные эффекты сочетанной иммуно-метаболической терапии.....	218
IV	Приложение. Формализованная оценка вариаций клинико-лабораторных параметров больных с различными заболеваниями	223
Глава 12	Феномен дифференцированного реагирования при заболеваниях однотипного генеза.....	225
	12.1 Рассеянный склероз	225
	12.2 Вирусный гепатит В и носительство HBs антигена	228
	12.3 Бронхиальная астма	230
Глава 13	Влияние локализации заболеваний на иммунопатологию в формализованной оценке	240
Глава 14	Влияние клинических особенностей обструктивных бронхо-легочных заболеваний на клинико-лабораторный статус больных в формализованной оценке	246
	14.1 Стадия обострения НВЗЛ.....	247
	14.2 Стадия ремиссии НВЗЛ.....	250
Глава 15	Влияние клинических особенностей гнойно-воспалительных заболеваний на клинико-лабораторный статус больных в формализованной оценке	258
	15.1 Влияние патогенеза и аллергизации гнойно-воспалительных заболеваний на клинико-лабораторный статус больных ...	258
	15.2 Влияние стадии и комбинации гнойно-воспалительных заболеваний мочеполовых органов на клинико-лабораторный статус больных ...	262
	15.3 Влияние дифференцированной иммунотерапии на клинико-лабораторный статус больных с гнойно-воспалительными заболеваниями в формализованной оценке	268
	Заключение.....	275
	Литература	283

Введение

После написания монографии «Проблемы клинической иммунологии XXI века», осветившей проблемы иммунологии инфекций на современном этапе, прикладные и дискуссионные аспекты клинической иммунологии в результате анализа новых клинико-лабораторных данных, использования различных трактовочных приемов некоторых материалов, уже процитированных в предыдущей книге, появилась необходимость написать продолжение «Проблемы клинической иммунологии XXI века — II», обсуждающее естественные и лекарственные механизмы иммунного реагирования — неспецифичности и специфичности, супрессии и стимуляции, деградирующей и интегрирующей, частной и общеорганизменной функции иммунной системы; возможности направленной модификации иммунопатологии у больных с различными заболеваниями и др.

В основе главной функции иммунной системы иммунитет лежат реакции, несущие альтернативные — защитный и патогенный потенциалы. Так, с одной стороны, обуславливается защита организма от внешней агрессии, контроль многоклеточности, морфологического постоянства, склероза; клиренс внутренней среды от биологически активных молекул; регуляция тканевого гомеостаза с помощью локального и системного воспаления, регенерации, репарации, ремоделирования; антиинфекционная устойчивость; элиминация мутантных, раковых, функционально неполноценных клеток; обеспечивается оплодотворение через связь фертилизина и антифертилизина гамет; анатомическое совершенствование плода от рудиментарных органов; индукция родового акта за счет блока иммунологической толерантности при беременности; системная регуляция частных нарушений гомеостаза.

С другой стороны иммунная система реализует механизм «иммунологического старения организма» через инволюцию тимуса; при чрезмерном подавлении — первичные и вторичные иммунодефициты; злокачественные, лимфо-пролиферативные; при избыточной активации — первичные и вторичные (псевдо) аллергические,

аутоагрессивные и иммуно-комплексные заболевания; при дисбалансе стимуляции и супрессии — развитие иммуноассоциированных процессов, при которых указанные реакции играют не нозологическую, а вспомогательную роль.

Развитие медицины на современном этапе характеризуется установлением новых феноменов и закономерностей, иногда не вписывающихся в традиционные теоретические и практические представления, например способность головного мозга регулировать содержание глюкозы крови, минуя инсулиновый механизм или факт образования миокардиоцитами антиген распознающих структур; формирование комплексных заболеваний, например метаболического синдрома — абдоминального ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, дислипидемии; что обуславливает создание новых способов направленной регуляции патологических процессов, например аллергических, через систему лейкотриенов, аутоиммунных — через эндокринные факторы; некоей условности основных иммунологических феноменов — специфических, неспецифических, клеточных, гуморальных, фагоцитарных, цитокиновых; формулирование феномена метаболического иммунитета, как совокупности белкового, липидного, углеводного, водно-солевого обменов, свободно-радикального окисления липидов и белков, антиоксидантной системы, ферментов, витаминов, низкомолекулярных нуклеиновых кислот, цитохромов с иммунорегулирующим эффектом. Все это является предпосылками создания современной концепции регуляции иммунологического гомеостаза и разработки новых принципов лечения широкого спектра заболеваний (Н. М. Калинина и соавт., 2008, Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, 2009, Р. М. Хаитов, Р. И. Атауллаханов, 2012, А. М. Земсков и соавт., 2013, 2015).

I Естественные механизмы регуляции иммунологического гомеостаза

Глава 1 Неспецифичность и специфичность иммунного реагирования

Иммунитет — это способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетически чужеродной информации, характеризующийся изменением функциональной активности иммуноцитов, обладающий выраженным регуляторным влиянием и реализующий свои эффекты преимущественно в очаге воспаления (Р. В. Петров и соавт., 2014).

С одной стороны иммунитет подразумевает высокую степень конкретности реагирования, с другой слагается из ряда защитных феноменов / механизмов:

- древних, видовых врожденных, неспецифических;
- приобретенных — специфических.

1.1 Естественная резистентность

Неспецифическая антиинфекционная резистентность по сути не относится к иммунологическим реакциям. Однако, защищая организм от химических, физических, биологических (инфекционных и неинфекционных) агентов, она является связующим звеном со специфическими иммунными механизмами. Ее компонентами являются:

— барьерная функция покровных тканей (кожи, слизистых оболочек) — кислая рН, обусловленная жирной и молочной кислотами, слизью (белком муцином), функционированием мерцательного эпителия, лимфатических узлов, воспаления;

— защитными локальными сосудистыми реакциями (спазм и / или расширение сосудов микроциркуляции, экссудация серозной компоненты крови);

— повышением температуры тела, выделительными реакциями (кашель, насморк, чихание, потоотделение, диарея), антагонистическим действием резидентной (нормальной) микрофлоры, перестальтикой кишечника;

— микробицидными экзосекретами (соляная кислота желудка, бактерицидные компоненты слюны, пищеварительные ферменты кишечника и т. д.);

— гуморальными бактерицидными и литическими продуктами сыворотки крови и тканевых жидкостей (протеазы сыворотки крови, система комплемента, пропердина, острофазовые белки, лизоцим, бета-лизины — катионные сывороточные белки, бронектин (холодовой фактор), коллектины, интерфероны, нормальные анти-тела;

— внутриклеточными механизмами устойчивости против патогенов (вирусов) (гены / продукты протеинкиназы R (PKR) и 2'-5'-олигоаденилатсинтазы -OAS);

— клеточными факторами — (базофилы, нейтрофилы, эозинофилы, естественные киллеры, тучные, дендритные клетки, моноциты / макрофаги), доиммунным, первичным пищеварительным фагоцитозом нейтрофилами и макрофагами. Указанные механизмы развиваются мгновенно или через несколько часов.

Существует так же второй механизм неспецифической резистентности (**тахифилаксия**), которая индуцируется при парентеральном или пероральном введении в организм чужеродной сыворотки, солевых растворов, низкомолекулярных нуклеиновых кислот, эндотоксинов и др. Ключевым компонентом тахифилаксии являются макрофаги.

1.2 Неспецифический врожденный иммунитет

Неспецифический врожденный иммунитет является собирательным понятием включающим: **видовой иммунитет** — неспецифическую видовую противоифекционную устойчивость, обусловленную особенностями температурного режима, отсутствием рецепторов адгезии, пищевых субстратов для микроорганизмов и пр.; **заимствованный иммунитет плода от матери**, в основном за счет IgG антител; **индивидуальный иммунитет плода** при вну-

триутробном инфицировании и собственно врожденный иммунитет (ВИ).

Признаками ВИ являются: наследование при рождении, неспецифичность, устойчивость, мгновенная реализация. Врожденный, базисный, палеоиммунитет присущ всем многоклеточным организмам — животным, растениям, ему более 1,5 млрд лет. Развертывание гуморальных и клеточных компонентов ВИ осуществляется в течении секунд, минут, часов, формирование иммунологической памяти при этом не происходит. Функционирование ВИ основано на распознавании не конкретных патогенов, а их образов (молекулярных паттернов), либо общих структур патогенных микроорганизмов, либо молекул, образующихся при повреждении собственных клеток. Первая подгруппа молекул связана с вирусами, грамположительными и грамотрицательными бактериями, грибами, простейшими, паразитами и маркируется как маркер «чужого». Вторая — маркер «измененного своего» — стрессовые факторы и пр. Удаление и тех и других обеспечивается комплексом реакций, важнейшей из которых является фагоцитоз (Р. В. Петров, Р. М. Хаитов, В. А. Черешнев, 2017).

Указанные процессы происходят в очаге воспаления. Воспаление является универсальной типовой генетически запрограммированной реакцией на любое повреждение для концентрации в очаге защитных факторов и ликвидации агрессивного материала. В принципе 70—80 % заболеваний человека прямо ассоциировано с воспалительным процессом. Проникновение патогена во внутреннюю среду организма переводит работу иммунной системы в новый режим. Ключевым событием которого является контакт патогена с клетками врожденного иммунитета, присутствующих во всех тканях и прежде всего барьерных. В основном этом макрофаги. Благодаря наличию у них рецепторов, распознающих образы патогенности происходит активация этих клеток, важным проявлением которой является синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ 6, 8, 1 β , 1 α , фактор некроза опухолей α). Цитокины обеспечивают вовлечение в сферу защитной реакции других клеток — эпителиальных, эндотелиальных, дендритных и обеспечение миграции клеток белой крови из кровотока в очаг воспаления, (Р. В. Петров и соавт., 2017).

Полноценная местная защита в зоне воспаления сначала обеспечивается притоком мобильных микрофагов (нейтрофилов) с 70 % фагоцитарной активностью, что обуславливает полинуклеарную стадию воспаления. В последствии, через 24—48 часов в очаг мигрируют моноциты с последующей дифференцировкой в макрофаги в различных тканях (в костной — в остеокласты, в легких — в легочные макрофаги, в брюшной полости в-перитонеальные, в нервной — нейроглии, печени — в купферовские клетки и пр.), эти механизмы формируют мононуклеарную стадию воспаления. В ней происходит фагоцитоз не только патогенного и разрушенного материала, но и содержащих его нейтрофилов.

Важным механизмом ВИ являются естественные киллеры (НК-клетки). На их уровне реализуется распознавание своего — запрета на разрушение собственных клеток. Все остальные, в том числе и злокачественные подвергаются уничтожению.

Существует реальная возможность **стимуляции естественной резистентности и врожденного иммунитета** неспецифическими стимуляторами — препаратами нуклеиновых кислот, полисахаридами, синтетическими аналогами бактериальных структур, интерферонами и интерференогенами, немедикаментозными воздействиями (аутогемотерапия, ультрафиолетовое облучение аутокрови). Вакцины и сыворотки так же обладают способностью активировать антигенно неконкретную антиинфекционную и иную устойчивость.

В период от 4 до 96 часов развивается второй, более мощный этап защиты — ранний индуцибельный ответ, обусловленный вышеперечисленными неспецифическими клеточными, гуморальными факторами, а также цитокинами, (А. М. Земсков и соавт., 2017).

Специфические механизмы (распознавания, представления антигенов, активации, дифференцировки, пролиферации иммунокомпетентных клеток и т. д.) начинают формироваться через 3—7 сут — 2—4 недели от момента проникновения патогена в организм. Они обусловлены различными видами иммунных реакций: антителообразованием, сенсibiliзировавшими лимфоцитами, положительной и отрицательной иммунологической памятью, гиперчувствительностью немедленного (ГНТ)и замедленного (ГЗТ) ти-

пов, апоптозом и др. Главным феноменом является иммунный ответ (ИО) — многокомпонентная, кооперативная реакция иммунной системы, индуцированная антигеном и направленная на его элиминацию. Выделяют два основных и два дополнительных варианта иммунного ответа — клеточный, гуморальный, ГНТ, ГЗТ.

Клеточный и гуморальный ИО обеспечивают защиту от большинства антигенов, ГНТ — от «больших» и внетканых патогенов, ГЗТ — иммунное воспаление — от фагоцитоустойчивых агентов. При этом выделяются следующие иммунологические феномены. **Иммунологическая память** — качественно иная реакция на повторный контакт с антигеном. **Антителообразование** — синтез специфических белков нейтрализующих антигены, микроорганизмы. **Клеточные механизмы** представленные продукцией лимфокинов и активацией Т-лимфоцитов / макрофагов. **Иммунная девиация** — подавление клеточной гиперчувствительности замедленного типа и трансплантационного иммунитета с сохранением антительной защиты. **Иммунная толерантность** — ареактивность к определенным антигенам. **Иммунный паралич** — временное снижение силы иммунного ответа при избытке антигена. **Трансплантационный иммунитет** — отторжение пересаженных чужеродных клеток при несовместимости антигенов системы HLA донора и реципиента. **Реакция трансплантат против хозяина (РТПХ)** — феномен, обратный трансплантационному иммунитету. **Иммунное усиление** — усиление роста пересаженного органа за счет предварительного введения аллотипических антител. **Иммунный надзор** — клеточно-гуморальные реакции элиминации опухолевых клеток. **Апоптоз** — запрограммированная гибель клеток в результате расщепления ДНК на фрагменты эндогенными ферментами, (Р. М. Хаитов и соавт., 2010, Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, 2009).

1.3 Специфический адаптивный иммунитет

Специфический приобретенный, неоиммунитет (АИ) сформировался примерно 500 млн лет назад в период кембрийского эволюционного взрыва во время массивированной атаки патогенных микроорганизмов на позвоночных животных и рыб. Он определяет-

ся примерно у 1,5 % видов животных — хрящевых, костных рыб, амфибий, рептилий, птиц, млекопитающих. Впервые АИ обнаружен у челюстных рыб в виде лимфоцитов с модифицированными мембранными рецепторами. Принято считать, что Т- и В-клетки возникли при внедрении генов кодирующих ферменты RAG-1 / RAG-2, ответственные за рекомбинацию генов иммунных глобулинов и Т-клеточных рецепторов, в гаметы древних рыб в результате ретровирусной инфекции. Формирование лимфоидных органов стало необходимым условием обеспечения основ АИ — антигеннезависимой и антигензависимой дифференцировки Т-В-лимфоцитов, что определило преимущественное выживание позвоночных животных. (Р. В. Петров и соавт., 2017, В. А. Черешнев, К. В. Шмгель, 2014).

Адаптивный иммунитет не является наследственным, а приобретает индивидом в процессе жизни, характеризуется специфичностью, в ряде случаев невысокой напряженностью и относительной кратковременностью, определенной временной инерционностью (несколько дней-недель) для формирования, обусловлен гуморальными и клеточными механизмами — специфическими антителами и сенсibiliзировавшими лимфоцитами, сохраняет иммунологическую память на повторный контакт с патогеном.

Классификация АИ. По происхождению. Естественный (естественно пассивный) иммунитет приобретает пассивно, когда иммунные глобулины от матери во время внутриутробного развития передаются плоду через плаценту. Спектр антител обусловлен возбудителями тех болезней, которыми мать переболела до беременности или против которых была иммунизирована. Если ребенок вскармливается грудным молоком, то он дополнительно получает еще и секреторные иммуноглобулины А (sIg А) также содержащие протективные антитела. Естественный активный иммунитет приобретает в результате самостоятельно перенесенного инфекционного заболевания. Приобретается индивидуально, его продолжительность различна, проявляется через 1—2 недели после начала заболевания и может оставаться на месяцы, годы или пожизненно.

Искусственный (искусственный пассивный) иммунитет приобретает при введении в организм готовых антител с сыворот-

ками или иммуноглобулинами. Индуцируется при внутривенном введении через несколько минут, парентерально — несколько десятков минут, сохраняется 2—3 недели, если используются гетерологичные антитела (от животных), и 3—4 недели, если антитела человеческие. Искусственный активный иммунитет развивается после введения вакцин, анатоксинов, трансферфактора.

По связи с возбудителем выделяют стерильный (постинфекционный), который сохраняется после элиминации возбудителя из организма (корь, дифтерия) и **нестерильный (инфекционный)** существующий до тех пор, пока в организме обнаруживается причинный возбудитель (туберкулез, сифилис).

По охвату организма различают общий, охватывающий весь организм и локализованный в каком-то органе. Основная роль принадлежит субклассу IgA2. Эти иммуноглобулины связывают антигены, препятствуют адсорбции микробов, блокируя их рецепторы.

По механизму иммунитет дифференцируется на гуморальный; клеточный и смешанный (основной).

По направленности действия развивается антитоксический иммунитет против экзо-, эндотоксинов, ферментов. В его основе лежит гуморальный иммунный ответ.

Элиминация токсинов (антитоксический иммунитет) происходит за счет взаимодействия антител с токсичной группой токсина и ее нейтрализации, модификации антителом рецепторов токсинов (токсин не может прикрепиться к клетке — мишени), преципитации (осаждения). Антитела образуются против всех антигенов бактерий, но защитную роль играют антитела, выработанные на протективные антигены.

Элиминация бактерий (антибактериальный иммунитет) зависит от их локализации. Если бактерии находятся внеклеточно, то их элиминация идет следующими путями:

— бактерия + антитела + комплемент — иммунный лизис, — антитела способствуют опсонизации бактерий и этим — фагоцитозу, если бактерии находятся внутриклеточно, то элиминация происходит за счет образования инфекционной гранулемы (по Т-эффекторному пути). Если организм не ослаблен, то в грануле микроорганизм либо погибает, либо долго остается в жизнеспособ-

ном состоянии. В противном случае при распаде гранулемы происходит диссеминация микроба по организму.

Элиминация вирусов (антивирусный иммунитет) — зависит от локализации вируса. В основном вирус находится внутри клеток, где живет и размножается. В ходе внедрения в клетку и жизнедеятельности вирус изменяет антигенную структуру клеточной мембраны и на такую клетку вырабатываются Т- киллеры и другие токсические факторы. Кроме того, может образовываться гранулема (Т- эффекторный путь). На внеклеточный вирус вырабатываются антитела, они соединяются с вирусом, и комплекс вирус — антитело захватывается макрофагом. В некоторых случаях имеет место антитело — зависимая цитотоксичность — к клетке с вирусом присоединяется антитело, нормальные киллеры выделяют вещества типа перфорины, которые вызывают гибель клетки путем разрушения ее мембраны. Вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, коронавирусы высокоизменчивы, поэтому в слизи концентрация специфических антител против них всегда недостаточна. Поражения агентами эпителиального пласта приводит к проникновению вирусов во внутреннюю среду и запуску противовирусного иммунного ответа. Поврежденная поверхность эпителия колонизируется бактериями, легко проникающими во внутреннюю среду, что в свою очередь индуцирует гуморальный иммунный ответ. Одновременная необходимость развертывания клеточных (вирусы) и гуморальных (бактерии) реакций приводит к конкуренции за цитокины, что приводит к ослаблению обоих механизмов защиты. Поэтому в лечении больных необходимо использование иммуностропных средств.

Вирусные инфекции, распространяющиеся гематогенно (полиомиелит, корь, эпидемический паротит, ветряная оспа), могут элиминироваться гуморальными механизмами, причем данное заболевание, как правило, характеризуется длительным инкубационным периодом. В то же время возбудители, размножающиеся прямо в месте внесения (грипп), имеют короткий инкубационный период, что может быть опасно из-за определенной инерционности развития иммунных реакций, тяжелым течением заболевания. Поскольку вирусы являются внутриклеточными паразитами, основную

функцию защиты от них выполняют клеточные реакции. Доказательством этого является частое образование у пациентов ГЗТ.

Элиминация грибов (антигрибковый иммунитет) — близок к антибактериальному, но имеет свои особенности, т. к. в составе гриба имеется много полисахаридов, грибы могут существовать в виде спор и вегетативных форм. Неспецифические факторы обуславливают альтернативный путь активации системы комплемента. Помимо гибели клеток гриба, белки системы комплемента привлекают к грибу воспалительные клетки — развивается воспалительная реакция. Клетки гриба также могут стать объектом действия нормальных киллеров. Возможен гуморальный путь элиминации возбудителя — грибок + антитела + комплемент — лизис. При грибковых заболеваниях вырабатываются иммуноглобулины Е, которые участвуют в развитии аллергических реакций типа гиперчувствительности немедленного типа, это способствует развитию воспаления. Имеет место и клеточный иммунный ответ (Т-хелперы-интерферон — фагоцитоз; Т-эффекторы — инфекционная гранулема). В результате частой стимуляции Т-супрессоров может возникнуть анергия — отсутствие либо очень слабый иммунный ответ.

Элиминация паразитов (противопаразитарный иммунитет). Необходимо учитывать, что многие паразиты имеют несколько стадий развития, с разнообразием антигенного состава, соответственно которым образуются специфичные антитела. При смене стадии паразит на некоторое время «уходит» от действия антител, что затрудняет развитие иммунного ответа.

Элиминация гельминтов (противогельминтный иммунитет) — гельминты, с одной стороны наделены иммуносупрессивным действием, с другой имеют сложный механизм жизненного цикла, с третьей — способствуют стимуляции синтеза IgE, с индукцией атопических, иммунокомплексных и клеточных аллергических реакций, с четвертой — способны образовывать на месте внедрения инфильтрат, состоящий из эозинофилов, базофилов и тучных клеток, с пятой — в некоторых случаях паразитическим червям удается избежать распознавания благодаря слою перекрестно-реагирующих Ag с организмом хозяина.

Общими характеристиками АИ иммунитета являются: наследование при рождении, обусловленность индивидуальными (персональными) встречами субъекта с патогенными агентами, высокая специфичность, в ряде случаев недостаточная напряженность и кратковременность.

Адаптивная иммунная система включается на фоне предварительной активации врожденного иммунитета, хотя бы частичной элиминации патогенов, развивается отсроченно — через несколько дней (начиная с 3—4 и более суток) поскольку нуждается в пролиферации и дифференцировке клеток. Существует некая промежуточная специфическая фаза врожденного и адаптивного иммунитета обусловленная профессиональным фагоцитозом, с помощью опсонических антител, антителозависимый киллинг, специфический интерферон γ .

Согласно концепции «опасности» в основе индукции АИ лежит активация дендритных клеток с продукцией цитокинов и распознаванием антигенов. Для этого дендритная клетка захватывает антиген, процессирует его в виде комплекса с МНС и представляет соответствующему специфическому клону Т-лимфоцитов. «Наивные» Т-хелперы начинают дифференцироваться в субпопуляции — Th1, Th2, Th 9, Th17 с реализацией соответствующих реакций. Так, Th1 отвечает за ГЗТ, защиту от вирусов, Th 9 за противопаразитарный иммунитет, Th17 — аутоиммунные процессы.

Т-хелперы и соответствующие цитокины взаимодействуют с В-лимфоцитами, индуцируя антителообразование (гуморальный иммунитет) в трех вариантах:

- тимусзависимый иммунный ответ с последовательным переключением с помощью Th всех типов с IgM на IgG и IgA;
- тимусзависимый Th2 иммунного ответа с переключением секретируемых антител на IgE, IgG4;
- тимуснезависимый иммунный ответ с продукцией только Ig M.

Разработан широкий спектр активирующих воздействий на адаптивный иммунитет. Во-первых, к ним относятся — специфические вакцины / анатоксины, сыворотки / иммуноглобулины активно и пассивно потенцирующие конкретные защитные реакции. Во-вторых, это иммуномодуляторы, способные неспецифически

стимулировать различные звенья иммунной системы; противовирусные препараты — интерфероны, интерфероногены; адьюванты, усиливающие индуцированные иммунные реакции; сорбенты, связывающие супрессивные факторы; метаболики — нормализующие окислительные и антиоксидантные механизмы и пр.

Косвенным доказательством единства неспецифических и специфических механизмов в иммуногенезе являются парадоксы клинической иммунологии:

— успешная диагностика иммунопатологии неспецифическими методами определения популяций, субпопуляций лимфоцитов, иммунных глобулинов различных классов, поглотительной и переваривающей способности фагоцитов и др. и возможность устранения иммунологических расстройств при использовании неспецифических корректоров, (А. М. Земсков и соавт., 2016).

1.4 Регуляция иммунной реактивности

Антигены мимикрии нормальной микрофлоры. Известно, что формирование перекрестнореагирующих антигенов у микроорганизмов различных родов и видов является неспецифическим механизмом индукции в организме специфического иммунного ответа. Так, С. С. Афанасьев, (1970) показал, что у сапрофитов, выделенных из кишечника, полости рта, конъюнктивы кроликов (6 штаммов кишечной палочки, 2 — энтерококка, паракишечной бактерии, протей, белого и золотистого стафилококка, микрококков и дрожжей) обнаруживаются антигены родственные возбудителям брюшного тифа, паратифов А и В, дизентерии Флекснера, колиэнтеритов O111 и O37. Введение указанных антигенов обуславливает образование специфических полных и неполных антител против патогенных возбудителей. Также выявлены общие антигены у эшерихий, шигелл, сальмонелл; сальмонелл и бруцелл, грибов; протей и сальмонелл, риккетсий Провачека.

Антительный спектр в нормальных и специфических иммуно-глобулинах человека и животных. В. А. Романов, (1967) в нормальном γ -глобулине человека обнаружил наличие антител к *S.typhi*, *S.typhimurium*, *S.cholerae suis*, *S.enteritidis*, *E. coli*, коклюшу, всего к 31 музейному и свежевыделенным микроорганизмам.

А. Н. Секунова, (1969) в воловьих противолептоспирозных γ -глобулинах выявила полные и неполные антитела к 33 диагностикам и культурам сальмонелл, 34 — возбудителей дизентерии, ряду других патогенных, условно-патогенных, сапрофитных эшерихий, стафилококкам, дипло- и энтерококкам.

Б. Д. Трутнев, (1969) в специфическом антирабическом лошадином γ -глобулине установил наличие антител против клещевого энцефалита, 34 видов сальмонелл, патогенных кишечных палочек, 15 штаммов золотистых стафилококков, стрептококков, диплококков, бруцеллеза, палочек пневмонии Фридлендера, коклюша, листериозов, возбудителей озены, риносклеромы. Всего было идентифицировано 172 полных и 59 неполных видов антител.

Таким образом, в нормальных и специфических иммунных глобулинах человека и животных документировано присутствие 180—200 видов полных и неполных антител против широкого спектра патогенных, условно-патогенных, сапрофитных микроорганизмов, что расширяет спектр применения сывороточных препаратов для профилактики и лечения инфекционных и других заболеваний.

Неспецифические эффекты иммуноглобулинов. Накопление в организме иммунных глобулинов классов А и М с одновременным поступлением антигена неспецифически стимулирует иммунный ответ на него. При этом Ig G, напротив, наделены способностью тормозить образование специфических антител в таких условиях. Следует отметить, что продукты катаболического разрушения этих белков также обладают высокой биологической активностью. Так, F($\alpha\beta$)₂ фрагменты гомологичного IgG способны неспецифически усиливать иммуногенез. Продукты расщепления Fc-фрагмента иммуноглобулинов различных классов усиливают миграцию и жизнеспособность полиморфноядерных лейкоцитов, стимулируют презентирование антигена А-клетками, благоприятствуют активации Т-хелперов, повышают иммунную реакцию на тимусзависимые антигены (А. М. Земсков и соавт., 2013).

В модельных опытах на животных после индукции образования специфических антител на пике их концентрации документировано временное снижение активности тяжелых, класса М иммунных глобулинов без уменьшения концентрации в сыворотке крови

за счет образования в печени альбуминового фактора. Обнаружен неспецифический контроль за эффективностью антител, обеспечивающих гуморальный иммунитет против инфекционных агентов, механизмы самоочищения организма, а также риск индукции аутоагрессивных реакций (М. В. Земсков, Н. В. Журавлева, открытие № 193, 1977).

Другие факторы неспецифической регуляции иммунных реакций(А. М. Земсков и соавт., 2007, 2015, 2017). При разрушении в процессе инфекции различных микробных и соматических клеток происходит высвобождение эндогенных стимуляторов — острофазовых белков, низкомолекулярных нуклеиновых кислот и др. активирующих естественную и специфическую резистентность организма.

Интерлейкины (ИЛ) к ним относятся факторы полипептидной природы, не являющиеся иммуноглобулинами, синтезируемыми лимфоидными и нелимфоидными клетками, обуславливающими прямое действие на функциональную активность иммунокомпетентных клеток без индукции специфического иммунного ответа. Например ИЛ-1 активизирует пролиферацию сенсibilизированных антигеном Т- и В-лимфоцитов, ИЛ-2 — усиливает функциональную активность Т-В лимфоцитов, их субпопуляций, НК-клеток, макрофагов, ИЛ-3 является ростовым фактором стволовых и ранних предшественников гемопоэтических клеток и т. д.

Миелопептиды в процессе нормального метаболизма синтезируются клетками костного мозга животных и человека, не имеют аллогенного и ксеногенного ограничения, представляют собой комплекс пептидов, не способные индуцировать иммунный ответ, но обладают иммунорегуляторными иммуно-стимулирующими свойствами.

Пептиды тимуса синтезируются вилочковой железой постоянно, а не в ответ на антигенный стимул. При сниженных показателях иммунного статуса повышают функциональную активность, трансформацию незрелых Т-лимфоцитов в зрелые, активируют хелперную и киллерную активность.

Эндокринная система. Установлено, что регуляторами иммунологического гомеостаза являются эндогенные гормоны. В спек-

тре действия этих соединений находятся неспецифическая стимуляция и ингибция специфических иммунных реакций, запущенных конкретными антигенами. Например, кортизол супрессирует клеточные и гуморальные иммунные реакции; минералкортикоиды усиливают воспалительную реакцию, продукцию иммунных глобулинов; АКТГ подавляет иммунные реакции, СТГ, стимулирует воспаление, пролиферацию плазматических клеток.

Система циклических нуклеотидов цАМФ –цГМФ. 3,5-АМФ тормозит реакцию фагоцитоза у нейтрофилов, пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов, клеточные и гуморальные реакции на антигены, а цГМФ стимулирует эти процессы.

Ревакцинирующий эффект низкомолекулярных нуклеиновых кислот. В модельных опытах на животных и клинических наблюдениях на добровольцах документирована способность низкомолекулярных рибонуклеотидов за счет редепонирования антигенов ранее привитого организма индуцировать продукцию специфических антител против брюшного тифа и паратифов, активацию специфического антиинфекционного иммунитета против кишечных инфекций (А. М. Земсков и соавт., 2016).

Адьюванты. К адьювантам относят препараты, неспособные самостоятельно индуцировать специфический иммунный ответ, но реализующие неспецифическую его стимуляцию. Эти препараты разделяются на депонаторы, задерживающие выведение антигена из организма (адьювант Фройнда, липосомы) и факторы неспецифически активизирующие иммунную систему через миграцию и кооперацию иммунокомпетентных клеток, образование комплексов с антигенами, образование иммунных глобулинов и др. (А. М. Земсков и соавт., 2017).

Иммуномодуляторы. К этим соединениям относят широкий спектр иммуноактивных веществ — производных тимуса, костного мозга, селезенки, лимфатических узлов, эритро-, лейкопоэтинов, лимфоцитов, синтетических препаратов — аналогов структур микробных клеток, липо-, полисахаридов, интерферонов, интерфероногенов и др. способных неспецифически регулировать — тормозить избыточно стимулированные или активировать подавленные специфические иммунные реакции.

Вакцинальный эффект. Установлена способность ряда вакцин обуславливать не только специфические иммунные реакции, но и неспецифически способствовать образованию анамнестических антител на антигенные контакты организма.

Глава 2 Супрессия и стимуляция иммунологической реактивности при патологических процессах

Реакции иммунной системы на патологические процессы реализуются в шести вариантах: в виде супрессии (иммунологической недостаточности, злокачественных новообразований, лимфопролиферативных заболеваний) и стимуляции (антиинфекционного иммунитета, аллергии, аутоиммунных заболеваний). Эти альтернативные реакции могут нести защитный или патогенный потенциалы изменяют реабилитационные возможности организма, связаны друг с другом, нуждаются в направленной коррекции. Так, иммунодефициты могут быть причиной инфекционных осложнений или торможения аутоагрессивных процессов, а стимуляция — способом устранения толерантности или индукции гиперчувствительности (Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, 2009, В. И. Покровский и соавт., 2012 А. М. Земсков и соавт., 2017).

2.1 Иммуносупрессивные и иммуностимулирующие феномены

Иммуносупрессивные феномены. Патогномичное снижение иммунологической реактивности определяется при первичных (ПИД) и вторичных (ВИД) иммунодефицитах, СПИД / ВИЧ, злокачественных новообразованиях (ЗН), иммунопролиферативных заболеваниях (ИФ). Сопоставительному анализу подвергли механизмы формирования и общие принципы лечения ВИД, ЗН и ЛФ, (А. М. Земсков и соавт., 2013, 2016, 2017).

Анализ совпадающих или различных механизмов, а так же лечения трех видов иммуносупрессирующих феноменов / заболеваний проводилось в обобщенном варианте для выявления основных

закономерностей. Мы отдаем себе отчет в том, что в зависимости от конкретных нозоформ патологических процессов могут быть различные трактовки типовых изменений параметров, но все же некая условная общность указанных феноменов существует и может быть обсуждена.

Таблица 1

Механизмы и принципы лечения иммуносупрессивных заболеваний различного генеза

Показатели	Иммуносупрессивные феномены		
	ВИД	ЗН	ИФ
Механизмы формирования			
Лимфоциты	–	–	+
Т-лимфоциты	–	–	–
Т-цитотоксические / супрессоры	–	+	+
В-лимфоциты	–	–	–
Ig	–	–	– / +
Фагоцитоз	–	–	–
Цитокины	– / +	–	–
Принципы лечения			
Иммунотерапия	Стимулирующая	Стимулирующая / супрессирующая	Стимулирующая
Сывороточные препараты	Применяются	Редко	Редко
Кортикостероиды	Редко	Не применяются	Не применяются
Цитостатики	Не применяются	Применяются	Применяются
Облучение	Не применяется	Применяется	Применяется
Хирургическое вмешательство	Не применяется	Применяется	Применяется

Обозначения: –, + показатель уменьшен, увеличен, Ig — иммуноглобулины, остальные обозначения см. выше.

Так, как следует из данных таблицы 1 общим в патогенезе трех вариантов иммуносупрессивных феноменов — вторичных иммунодефицитов, злокачественных новообразований, иммунопролиферативных заболеваний является снижение уровня Т-В-лимфоцитов, поглотительной и метаболической способности нейтрофилов периферической крови. При этом общая лимфопения регистрировалась при ВИД, ЗН, а лимфоцитоз при ИЗ. Подавление клеточного Т-супрессорного звена иммунитета наблюдалось при вторичном иммунодефиците на фоне его стимуляции при раке и иммунопролиферативных заболеваниях. Гипоиммуноглобулинемия была показана при ВИД, ЗН, а избыточное содержание при ИЗ.

Анализ использования вариантов лечения вышеуказанных заболеваний выявил следующее. Иммунотерапия в лечении ВИД и лимфопролиферативных заболеваниях в основном является стимулирующей, при различных видах злокачественных новообразований дву-вариантной — стимулирующей или супрессирующей. В принципе применение активаторов иммунных реакций может провоцировать усугубление заболеваний, через стимуляцию быстроделющихся не только защитных, но и злокачественных, в том числе и лимфоидных клеток и поэтому используется редко.

Сывороточные препараты — иммуноглобулины, сыворотки, плазма крови часто используются в качестве заместительной или пассивной терапии при иммунодефицитах; у пациентов со злокачественными процессами и иммунопролиферативными заболеваниями достаточно редко, в основном для купирования инфекционных осложнений. Следует отметить, что глюкокортикостероиды не являются патогномичным средством лечения вторичных иммунодефицитов, чего нельзя сказать о больных, страдающим раком и лимфопролиферативными патологическими процессами, где иногда возникает необходимость подавить патологическое воспаление. Вообще из иммунотропных средств при терапии злокачественных и лимфопролиферативных заболеваний, относительно нерискованно можно применять нативные и синтетические тимомиметики — имунофан, тактивин, тималин, тимоптин, тимоген. Раньше для этих целей с определенным успехом использовали вакцину БЦЖ, сейчас это лечение признано архаичным. Такое специфическое ле-

чение как химиотерапия цитостатиками, антиметаболитами и другими препаратами, облучение и хирургическое вмешательство не применяется при ВИД и является основными при ЗН и ИЗ.

Таким образом при сопоставительном анализе патогенетических механизмов и типового лечения трех вариантов иммуносупрессивных состояний различного генеза — полиэтиологических вторичных иммунодефицитов, злокачественных новообразований, иммунопролиферативных заболеваний установлены некие особенности, имеющие патогенетическое, диагностическое и лечебное значение.

Иммуностимулирующие феномены (антиинфекционный иммунитет, аллергия, аутоиммунные заболевания).

В таблице приведены механизмы формирования и принципы лечения трех стимулирующих иммунологических феноменов. Для доказательства принципиальных отличий феноменов трактовка анализированных данных сознательно упрощена, не полна, в какой-то мере условна, не учитывает возможные патогенетические варианты механизмов, принципов лечения, исходов патологических процессов и др.

Таблица 2

Механизмы и принципы лечения иммуностимулирующих заболеваний различного генеза

Показатели	Иммуностимулирующие феномены		
	А/иммунитет	Аллергия	Аутоиммунитет
1	2	3	4
Механизмы формирования			
Антигены индукторы	Экзо, эндо	Экзо, эндо	Эндо
Лимфоциты	+ / -	N	+
Т-лимфоциты	+	+	+
Т-хелперы	+	+	+
Т-цитотоксические / супрессоры	N	+	+
В-лимфоциты	+	+	+

1	2	3	4
Ig	Ig M, A, G	Ig M, G, E	Ig M, A, G
Фагоцитоз	+	-	+
Цитокины	+/-	+/-	+/-
ЦИК	+	+	+
Принципы лечения			
Иммунотерапия	Стимулирующая	Супрессирующая	Супрессирующая
Сывороточные препараты	Применяются	Применяются	Применяются
Антигены	Применяются	Применяются	Применяются
Антигистаминные	Не применяются	Применяются	Применяются
Кортикостероиды	Не применяются	Применяются	Применяются
Цитостатики	Не применяются	Применяются	Применяются
Исходы			
	Выздоровление / болезнь	Выздоровление / болезнь	Болезнь

Обозначения: а/иммунитет — антиинфекционный иммунитет, экзо, эндо антигены, Ig — иммунные глобулины, +, — N содержание увеличено, снижено, нормально, ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы

Как следует из данных таблицы 2, индукторами указанных трех феноменов могут быть, соответственно экзогенные, эндогенные и -эндогенные антигены. Реакция лимфоцитарного роста может быть -альтернативной, интактной, стимулирующей; содержание Т-клеток, Т-хелперов, В-лимфоцитов при всех феноменах стимулируется, Т-цитотоксические супрессоры при антиинфекционном иммунитете обычно интактны, при гиперчувствительности и аутоиммунитете — подавлены или уменьшены в числе. В формировании инфекционного иммунитета и аутоагрессии могут участвовать Ig классов основных классов — М, А, G, аллергии — Ig М, G,

Е. Концентрация ЦИК в сыворотке может быть увеличенной. Фагоцитоз активирован при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях, супрессирован — при аллергии. Система про / противовоспалительных цитокинов может изменяться альтернативно в сторону активации или торможения.

Проведение иммунотерапии показано при всех состояниях, но она должна быть при инфекциях стимулирующей, в остальных случаях, супрессирующей. Иммунные глобулины входят в стандарты лечения всех трех видов заболеваний. Но при инфекционных процессах, они содержат антитела против причинных микроорганизмов, при аллергии — против медиаторов аллергии (противоаллергический гаммаглобулин), при аутоиммунных состояниях — против лимфоцитов (антилимфоцитарные сыворотки). Антигены могут быть использованы для лечения патологических состояний: при инфекциях — это вакцины, анатоксины, при аллергии — причинные аллергены, при аутоиммунных заболеваниях — белки мишени, например, тиреоидный гормон при аутоиммунном тиреоидите. Антигистаминные препараты, кортикостероиды, цитостатики обычно не используются в инфектологии, но часто применяются в аллергологии, при аутоагрессии.

2.2 Влияние аллергизации и аутоагрессии на иммунопатологию и ее лечение

Клиническими моделями для установления авансированных закономерностей были: гнойная инфекция мягких тканей (ГИМТ), ее осложнение аллергическим дерматитом (ГИМТ + АД), смешанная, эндогенная бронхиальная астма (сБА, энБА), сБА + АД, энБА + псевдоаллергические реакции (экБА + ПАР). Все больные получали традиционное для каждой нозоформы лечение и дополнительно модулятор — нуклеинат натрия (НН). До и после лечения пациенты подвергались стандартному рутинному гематологическому (Г), иммунологическому (И) обследованию с определением клеточных параметров: Т-клеток (Т), Т хелперов (Тх), Т цитотоксических супрессоров (Тц), Т активных (Так), цитотоксических, регуляторных, тимусзависимых натуральных киллеров (НКц, НКр, НКт); гуморальных — В-клеток (В), циркулирующих иммунных комплексов

(ЦИК), молекул средней массы (МСМ), IgA, IgM, IgG; неспецифических — фагоцитарный показатель и число (ФП, ФЧ), спонтанный и активированный тест с нитросиним тетразолием (НСТсп, НСТак), интерлейкины — ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, фактор некроза опухолей (ФНО). Кроме этого при конкретных заболеваниях оценивались специфические метаболические (М), бактериологические (Б), клинические (К) параметры. Математический анализ (А. М. Земсков и соав., 2016, 2017) ключал определение достоверных отличий от нормативных данных здоровых лиц; формализованная оценка вариаций сгруппированных по методам исследования показателям (Г, И, М, Б, К) проводилась ранговым методом по следующей шкале: достоверные изменения < 33 % параметров (3 ранг) признавались несущественными ($P > 0,05$); 33—66 % — средними (2 ранг), ($P < 0,05$); >66 % тестов — значительными (1 ранг), ($P < 0,05$). С помощью коэффициента диагностической ценности определяли ключевые лабораторные тесты и формализовали их в формулы: расстройств иммунной системы (ФРИС), мишеней иммунокоррекции (ФМИ), собственных эффектов (ФМИсоб).

Осложнение гнойной инфекции мягких тканей аллергическим дерматитом. Целью исследования было изучение особенностей изменений гемато-иммунологического статуса у больных с ГИМТ и ГИМТ + АД до и после традиционного лечения и его комбинации с НН, (А. М. Земсков и соавт., 2013).

Установлено, что в остром периоде заболеваний у пациентов из двух групп относительно нормативных значений было достоверно изменено 54,2 и 70,8 % показателей. В качественном плане при ГИМТ отмечалось наличие воспалительной реакции по гематологическим параметрам, дефицит Т-, дисбаланс гуморального звена иммунитета, определенный риск формирования аутоагрессивных реакций по ЦИК, угнетение поглотительной способности фагоцитов. Опорными показателями ФРИС оказались — Tc^+ , $IL8^+$, B_2^- — свидетельствующие накопление Тс и провоспалительного ИЛ 8 третьей степени на фоне дефицита В-лимфоцитов средней выраженности.

У больных, страдающих ГИМТ + АД сформировалось подавление клеточных защитных и фагоцитарных реакций, дисбаланс

В-клеток, Ig G, повышение риска индукции аутоагрессивных и токсических реакций, на фоне накопления провоспалительных цитокинов и клеток с маркером апоптоза. Сигнальными тестами комплексного патологического процесса оказались: MCM^+ , $ЦИК^+$, $ИЛ6^+$ — избыточное содержание MCM, ЦИК, ИЛ 6.

Результаты оценки **мобильного иммунотропного эффекта** от исходного уровня комбинации базового лечения больных ГИМТ с НН выявили стимулирующую направленность эффекта модулятора на Т-клетки, Тх, Так, НКц, НКр, НКт, НСТсп на фоне уменьшения содержания Тц, ЦИК, клеток CD95, Ig G, ФНО. В целом под влиянием препарата наблюдалась преимущественная активация клеточного звена иммунитета и киллеров с ФМИ — Tx^+ , $НКр^+$, $ЦИК^-$.

У пациентов с ГИМТ + АД, тот же модулятор способствовал повышению содержания Такт, ФП, НСТак, ИЛ4 со стимулирующими вектором; ФНО, носителей маркера апоптоза — с супрессирующим. Состав ФМИ ($ФНО^+$, $ИЛ4^+$, $ФП^+$) свидетельствовал устранение дефицита про- и противовоспалительных цитокинов и стимуляцию поглотительной функции фагоцитов. При этом «собственный» эффект НН, независимый от базового лечения больных, оказался ориентированным на Так лимфоциты, НСТсп и цитокины ИЛ 4, ФНО с типовой ФМИ — $Так^+$, $ИЛ4^+$, $НСТсп^+$.

Формализованная оценка выраженности изменений сгруппированных клиничко-лабораторных показателей больных показала, что действие традиционного лечения ГИМТ и ГИМТ + АД на гематологические параметры оказалось средним; на иммунологические и цитокиновые несущественным; на клинические симптомы, соответственно — значительным и средним.

При дополнительном назначении больным с ГИМТ НН наблюдалась значительная коррекция клинических, гематологических; средняя — иммунологических и цитокиновых показателей. У пациентов с ГИМТ + АД отмечалась успешная нормализация клинического, гематологического и несущественная — иммунологического, цитокинового статусов. Налицо увеличение выраженности иммунопатологии и ослабление эффекта модуляции на фоне аллержизации заболевания.

Осложнение смешанной формы бронхиальной астмы (сБА) аллергическим дерматитом. Оценивалось влияние аллергизации БА на иммунопатологию и ее коррекцию модулятором НН. В остром периоде сБА установлено увеличение уровня лейкоцитов, гранулоцитов, НК, ЦИК, МСМ, носителей CD11в, ИЛ 6, 8, метаболических параметров, снижение содержания гемоглобина, эритроцитов, Т-В-клеток, регуляторных субпопуляций, дисбаланс фагоцитоза, с ключевой ФРИС: L_2^+ , $CD4_2^-$, $CD3_2^-$ — отражающей умеренный лейкоцитоз, снижение количества Т- и Тх.

У больных с сБА + АД регистрировалось накопление гематологических маркеров воспаления, изменения концентрации гемоглобина; вариации по основным популяциям и субпопуляциям лимфоцитов; Ig, ЦИК, МСМ, фагоцитозу, про- и противовоспалительным цитокинам, метаболическим тестам. ФРИС имела вид: $PIA_3^+CD3_2^-HCTsp_2^+$, свидетельствуя накопление незрелых гранулоцитов на фоне недостаточности Т- лимфоцитов, активацию метаболизма нейтрофилов.

Формализованная оценка сгруппированных параметров у больных с сБА выявила средней выраженности изменения гемато-иммунологических и максимальные — метаболических и клинических тестов. У пациентов с сБА + АД изменения всех параметров оказались большими — значительными.

После проведения традиционного лечения количество извлеченных лабораторных тестов у больных сБА + АД оказалось в два раза выше, чем при одной сБА, а состав ФМИ — дифференцированным по двум слагаемым из трех: FC_3^- , IgA_3^+ , $МСМ_3^+$ и IgA_3^+ , $ФП_2^-$, $CD16_2^+$, согласно порядку расположения сигнальных тестов в типовых формулах. В первом случае наблюдалось подавление поглотительной способности фагоцитов, гипериммуноглобулинемия по классу А, накопление иммуноактивных молекул средней массы, во втором — преимущественная стимуляция образования IgA, уменьшение величины фагоцитарного показателя, увеличение числа натуральных киллеров.

Под влиянием дополнительно назначенного больным с комплексной патологией нуклеината натрия наблюдалось снижение количества лейкоцитов, гранулоцитов, Ig А, сиаловых кислот, на фоне

стимуляции уровня Т-В-клеток, Тц, Ig G, с ФМИ — $CD3^+_3$, $CD8^+_3$, Э_2 . У больных с одной сБА тот же препарат способствовал активации 3 показателей Т-звена иммунитета, а так же — ФЧ и ИЛ 4. Типовая ФМИ включала $CD8^+_3$, ИЛ 4^+_3 , ФЧ^+_3 — стимуляцию уровня Т-цитотоксических супрессоров, противовоспалительного цитокина и фагоцитарного числа.

Сопоставление итогового клинико-лабораторного эффекта НН у пациентов с сБА и сБА + АД показало, что в первом случае наблюдалась средней выраженности нормализация гематологических и значительная — иммунологических, клинико-метаболических показателей. Во втором — средняя выраженность гематологических и клинических, незначительная — иммунологических и биохимических параметров больных.

Таким образом, аллергизация пациентов со смешанной формой бронхиальной астмы способствует количественному и качественному усугублению клинико-лабораторных расстройств; снижению активности и модифицированию эффектов традиционного и комплексного, с нуклеином натрия, лечения, (А. М. Земсков и соавт., 2016, 2017).

Осложнение экзогенной бронхиальной астмой псевдоаллергией. В остром периоде экБА и экБА + псевдоаллергия типовым для всех больных оказалось — воспаление и аллергизация, угнетение Т-, дисбаланс В- и фагоцитарных звеньев иммунитета, дисбаланс образования противо- и — провоспалительных цитокинов. При неотягощенной бронхиальной астме в лабораторном статусе определялся лейкоцитоз, эозинофиллез, накопление зрелых гранулоцитов, ускорение СОЭ, при присоединении к патологии ПАР дополнительно регистрировалось снижение уровня гемоглобина и увеличение количества незрелых гранулоцитов. Эти изменения сочетались с дефицитом содержания Т-В-клеток, их регуляторных субпопуляций -Тх, Тц, накоплением ЦИК, МСМ, сиаловых кислот, торможением поглотительной и метаболической способности фагоцитов, образования ИЛ 4. При экБА + ПАР в числе измененных параметров значились 3 тимусзависимых, 5 — гуморальных, 2 цитокиновых, и 1 биохимический показатель. Соответственно: носители маркеров $CD3^+$, $CD4^+$, $CD16^+$, $CD19^+$, Ig A и M, ЦИК,

МСМ, ФП, ФЧ, НСТак, ИЛ 4, ИЛ 8, сиаловые кислоты. Соответственно этому изменился и состав ФРИС с $Л_2^+ CD4_2^- CD3_2^-$ — лейкоцитоз в сочетании с недостаточностью уровня Тх и Т клеток на $П_2^+ CD3_2^-$ НСТсп $_2^+$ — накопление незрелых гранулоцитов на фоне дефицита $CD3^+$ и активации спонтанной метаболической функции нейтрофилов, (А. М. Земсков и соавт., 2013).

Формализованная оценка отличий от уровня нормы сгруппированных клинико-лабораторных параметров выявила, что у больных экБА в остром периоде наблюдались средней выраженности изменения гематологических, иммунологических, биохимических и значительные — клинических показателей, а пациентов с экБА + ПАР — максимальные гематологические, иммунологические и клинические, средние — метаболические.

В тоже время у больных с БА без сопутствующей патологии модулятор НН стимулировал лимфопоэз, десенсибилизацию, Т-звено иммунитета, накопление НК, уменьшил риск аутоиммунных осложнений и токсикоза по ЦИК, МСМ, потенцировал фагоцитоз, образование ИЛ 4, снизил уровень сиаловых кислот. В сумме достоверная динамика была зарегистрирована по 13 показателям с ведущими клеточными и фагоцитарными мишенями: $CD3_3^+$, $ФП_2^+$, $ФЧ_2^-$. У больных сБА + ПАР тот же препарат обеспечил математически значимую вариацию всего 5 тестов — трех Т-зависимых, одного фагоцитарного, одного цитокинового с ФМИ — $CD3_2^-$, $CD4_2^+$, ИЛ 4_2^+ . Сопоставление состава ФМИ обоих вариантов иммунотерапии заболеваний показал отличия по двум слагаемым из трех.

В результате у пациентов с БА при выписке из стационара сохранился лейкоцитоз, накопление НК, снижение В-клеток, увеличение -ФЧ, НСТсп и НСТак, ИЛ 8. В тоже время у больных с БА + ПАР регистрировалась: эозинофилия, избыток незрелых и зрелых гранулоцитов, сиаловых кислот, ИЛ 8, моноцитов, НК, Ig А с стимуляцией НСТсп. Итоговые ФРИС, отражающие ключевые тесты оказались дифференцированными по 2 слагаемым из трех, соответственно: $CD16_3^+$, $CD19_2^-$ НСТсп $_2^+$ и $CD8_3^+$, $CD16_3^+$ НСТсп $_3^+$.

Учет вариаций сгруппированных по методам исследования показателей под влиянием НН у больных экБА показал умеренную нормализацию гематологических, иммунологических, биохимиче-

ских и выраженную — клинических тестов; у пациентов с экБА + ПАР — несущественную гематологических, среднюю — иммунологических и биохимических параметров.

Таким образом, формирование вторичной ложной аллергии на фоне бронхиальной астмы так же оказывается фактором усугубления исходного уровня клинико-лабораторных нарушений, изменения и снижения эффективности иммунотерапии.

Соотношения стимуляции и супрессии лабораторных показателей при заболеваниях с аутоиммунным компонентом. У пациентов, страдающих хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАИТ), инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗСД), смешанной формой бронхиальной астмы (сБА), комбинациями ХАИТ + ИЗСД и ХАИТ + БА оценивали параметры иммунологического, эндокринологического статусов, липидного и белкового обменов. К ним, соответственно относились: Т-В-лимфоциты, их регуляторные субпопуляции, иммунные глобулины трех классов, поглотительная и метаболическая способность нейтрофилов; титетропные антитела (ТАТ), тиреотропный гормон (ТТГ), антитела к микросомальной фракции тиреоцитов (АМТ), антитела против тироксина (ТАТ); холестерин (Х), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), индекс атерогенности (АГ), триглицериды (ТрГ), малоновый диальдегид (МДА); общий белок (ОБ), α_1 , α_2 , β_1 , β_2 — белковые фракции, альбумин, сумма глобулинов (СГ).

Как следует из полученных данных, **при ХАИТ** отмечалось достоверное снижение уровня Т-клеток, Тц, Т4, увеличение — IgG, ТАТ, АМТ, ТТГ. Динамика показателей липидного и белкового обменов оказалась несущественной. При **ИЗСД** регистрировалось снижение содержания Т-клеток, Тц, увеличение — В-лимфоцитов, снижением ФЧ, НСТак, отсутствие динамики эндокринного статуса, — рост количества Х, АГ, МДА и падение концентрации — ЛПВП. При **сБА** показано падение числа Т-клеток, Тц, ФП, ФЧ, активация НСТсп, монотонность эндокринных показателей, дисбаланс уровня Х, СГ и ЛПВП, α_1 -белковой фракции. При **комбинации ХАИТ с ИЗСД** обнаружено достоверное изменение 6 показателей иммунного, 4 — эндокринного статусов, 4 — липидного

и 3 — белкового обменов. Дефицитными оказались слагаемые Т- и фагоцитарного, активированными В — звенья иммунитета. Вариации биохимического статуса были разнонаправленными. У пациентов, с ХАИТ + БА наблюдалась супрессия Т-звена иммунитета по Т-клеткам, регуляторным субпопуляциям, дисбаланс фагоцитоза. Гуморальные реакции оказались интактными, ТАТ, АМТ, ТТГ — увеличенными. Из биохимических параметров стимулировались Х, индекс атерогенности, МДА, α_2 ; супрессированными — ЛПВП, альбумин, α_1 - фракция, (А. М. Земсков и соавт., 2007).

В таблице 3 обобщены итоги соотношения стимуляции и супрессии лабораторных показателей больных.

Таблица 3

Вектор супрессии и стимуляции лабораторных показателей при заболеваниях с аутоиммунным патогенезом

Заболевания	Процент измененных показателей				
	Иммунол.	Эндокрин.	Липидные	Белковые	Общая тенденция
	- / +	- / +	- / +	- / +	- / +
ХАИТ	17/8	20/60*(-)	0/0	0/0	56/40*(-)
ИЗСД	17/8	20/60*(-)	0/0	0/0	42/58*(+)
сБА	33/8*(-)	0/0	14/29*(+)	14/14	56/40*(-)
ХАИТ+ИЗСД	33/17*(-)	0/0	14/43*(+)	14/14	42/58*(+)
ХАИТ+сБА	33/17*(-)	0/0	29/43*(+)	29/29	60/46*(-)

Обозначения: - / + — процент уменьшенных, сниженных показателей, *(+)- достоверность и вектор достоверной динамики параметров при $P < 0,05$, тенденция — изменения всех тестов иммуно-лабораторного статуса согласно их рангового рейтинга.

Данные таблицы свидетельствуют наличие зависимости полярных вариаций показателей от патогенеза заболеваний. Так, установлено достоверное снижение количества иммунологических показателей у больных с сБА, ХАИТ + ИЗСД, ХАИТ + сБА; тоже эндокринологических — ХАИТ, ИЗСД; увеличение — сБА, ХАИТ + ИЗСД, ХАИТ + сБА. Общая тенденция показателей оказа-

лась супрессированной при ХАИТ, сБА, ХАИТ + сБА; стимулированной — при ИЗСД, ХАИТ + ИЗСД.

Анализ состава формул иммуно-лабораторных расстройств при заболеваниях различного генеза: ХАИТ — T_{c1}^{-} , T_{c1}^{-} , IgG^{+} , ИЗСД — MDA^{+} , T_{c2}^{-} , T_{c2}^{-} , БА- $HSTsp^{+}$, HST^{-} , X^{+} , ХАИТ + ИЗСД — MDA^{+} , ЛПВП $^{-}$, X^{+} , ХАТ + БА — MDA^{+} , $HSTsp^{+}$, ЛПВП $^{-}$, показал, что при одном ХАИТ ключевым является супрессия Т-звена (2 параметра) и стимуляция В- (один показатель) звеньев иммунитета, ИЗСД обуславливает значимое увеличение МДА и недостаточность уровня общих Т-клеток и Тс. При сБА отмечалась преимущественная стимуляция метаболической активности нейтрофилов, недостаточность Т-клеток и избыток Х. Сочетание ХАИТ с ИЗСД обуславливает увеличение уровня МДА, недостаточность — ЛПВП и увеличение. Наконец, комбинация ХАТ + БА индуцирует стимуляцию МДА, НСТсп и дефицит ЛПВП.

Соотношения стимуляции и супрессии иммунологических показателей при заболеваниях со сложным патогенезом. Предметом обследования были избраны больные, страдающие рассеянным склерозом (РС) в стадии обострения и ремиссии; пациенты с 8 вариантами церебро-васкулярных заболеваний (ЦВЗ) с возрастающей тяжестью — гипертонией 1, 2, 3 (ГБ1, ГБ2, ГБ3), гипертоническим кризом (ГК), острой энцефалопатией (ОЭП), транзиторной ишемической атакой (ТИА), ишемическим и геморрагическим инсультами (ИИ, ГИ); а также, страдающие вирусным гепатитом В (ВГВ) и носители HBS антигена (HBS Ag). Лабораторная панель в разных группах включала 55 параметров: 6—9 гематологических, 16—19 иммунологических, 10-рутинных биохимических, 15—21 — метаболических показателей свободнорадикального окисления липидов и белков, механизмов антиоксидантной системы (А. М. Земсков и соав., 2008). У пациентов с помощью частотного анализа определяли процент сгруппированных по методам тестов с 2—3 степенью стимуляции / супрессии, суммировали их (Σ), определяли градиент разницы (Δ), см. таблицу (А. М. Земсков и соавт., 2013, 2016). Расчет коэффициента диагностической ценности позволил установить сигнальные тесты расстройств.

Таблица 4

Соотношения стимуляции и супрессии величин лабораторных показателей у больных с сложным патогенезом заболеваний

Заболевания	Показатели				
	Σ показат.	Гематол.	Иммунол.	Биохим.	Метабол.
	+/-Δ	+/-Δ	+/-Δ	+/-Δ	+/-Δ
Расс. склероз, обострение	58/17/+42*	89/0/+83*	94/50/+44*	36/0/+36*	33/0/+34*
Расс. склероз стабилизации	54/42/+13	83/50/+33*	69/69/0	46/55/-9	7/0/+7
Гипер. болезнь 1	15/16/-1	11/18/-7	25/19/+6	11/22/-11	10/0/+10
Гипер. болезнь 2	26/18/+8	33/22/+11	38/25/+13	33/22/+11	14/10/+4
Гипер.болезнь 3	20/20/0	11/44/-33*	31/25/+6	22/0/+22*	14/14/0
Гипер.криз	24/20/-4	11/33/-22*	50/31/+19*	44/0/+44*	14/10/+4
Острая гипер. энцефалопатия	31/20/+11	11/27/-16	50/31/+19*	33/0/+33*	24/14/+14
Транзит. ишемич. атака	31/20/+11	11/22/-22*	56/25/+31*	44/0/+44*	14/14/0
Ишем.инсульт.	33/33/0	22/56/-34*	50/31/+19*	44/0/+44*	19/38/-19*
Гемор.инсульт	27/22/+5	22/67/-45*	38/19/+19*	55/0/+55*	10/14/-4
Вирусный геп.В	67/47/+20*	57/29/+28*	62/39/+23*	60/30/+30*	
Носит. HBS АГ	37/33/+3	29/0/+29*	39/62/-37*	30/10/+20*	

Обозначения: Σ — сумма, Δ — градиент, +, — достоверная стимуляция / супрессия параметров от нормы, * — достоверность отличий, при P < 0,05.

Получено, что в стадии обострения РС отмечалась достоверная тенденция стимуляции суммированных и всех сгруппированных по методам исследования показателей. При стабилизации патологического процесса указанная закономерность нивелировалась, кроме остаточной стимуляции гематологических маркеров.

При ЦВЗ существенные вариации параметров стали определяться лишь при достаточной выраженности патологии, начиная со третьей стадии гипертонической болезни и носили они типовой характер. За редкими исключениями это было снижение значений гематологических на фоне увеличения иммунологических и рутинных биохимических показателей. При ИИ дополнительно определялась депрессия метаболических тестов.

Состав типовых ФРИС при ГБ1 — $\text{HCTак}^-_2 \text{IgA}^+_2 \text{Tц}^+_2$; при ГБ2 — $\text{IgA}^+_2 \text{HCTсп}^-_2 \text{Tц}^+_2$; при ГБ3 $\text{HCTак}^-_3 \text{HK}^+_2$ Небел.тиолы $^-_1$; при ГК — $\text{HCTак}^-_3 \text{HK}^+_3$ диен.кон $^+_2$; при ОГЭ — $\text{HK}^+_3 \text{HCTак}^-_2$ Осн. Шиффа $^+_2$; при ТИА — $\text{HK}^+_3 \text{HCTак}^-_2$ Осн Шиффа $^+_2$; при ИИ — $\text{HK}^+_3 \text{APA}^-_2$ Осн Шиффа $^+_2$; при ГИ — $\text{HK}^+_3 \text{ИЛ8}^+_3$ Осн. Шиффа $^+_3$. Сопоставительный анализ состава формул выявил две закономерности: по мере утяжеления патологического процесса в исходный состав исключительно иммунологических сигнальных тестов начинают внедряться метаболические и соотношение стимулированных и супрессированных показателей в 6 случаях из 8 было монотонным, как 2 к 1.

У пациентов с вариантами продуктивной вирусной инфекции (ВГВ) и носительства (HBS Ag) была установлена иная закономерность. В первом случае наблюдалось увеличение содержания Т-клеток, естественных киллеров, регуляторных субпопуляций, В лимфоцитов, иммунных глобулинов основных классов, печеночных проб, гранулоцитов, во втором — уровня натуральных киллеров, спонтанного НСТ теста, эозинофилов. Формализованный анализ при ВГВ показал достоверную стимуляцию суммарных, гематологических, иммунологических, биохимических показателей, а у носителей австралийского антигена — гематологических, биохимических и снижение — иммунологических параметров.

Соотношение стимуляции и супрессии ключевых показателей при различных заболеваниях. В таблице 5 представле-

на информация по распределению стимулированных и супрессированных ключевых параметров больных с 14 видами НВЗЛ и 11 ГВЗ, обобщенных в формулах расстройств иммунной системы, (А. М. Земсков и соавт., 2013, 2016).

Таблица 5

Ключевые иммунные расстройства при конкретных заболеваниях

Заболевания	Формулы расстройств иммунной системы		Заболевания
Остр.пневм.	$CD3^-_2 IgM^-_2 IgA^-_2$	$ИЛ8^+_3 ЦИК^+_3 Н-СТак^-_3$	ОГП
Хр.пнев. у взрослых	$CD3^-_3 IgA^-_2 IgM^-_2$	$CD8^+_3 Э^+_3 CD19^-_2$	ГИМТ
Хр.пнев. у детей	$CD3^-_2 CD19^-_2 IgM^-_2$	$Л^+_3 ЦИК^+_3 CD4^-_2$	ОСО
экБА	$CD3^-_2 CD19^-_2 IgA^-_2$	$Тц^+_3 ИЛ8^+_3 Т^+_3$	ОХСО
энБА	$Лф^+_2 CD4^-_2 CD3^-_2$	$IgG^+_3 MCM^+_3 Л^+_2$	ОПН
сБА у взрослых	$ПЯ^-_2 CD3^-_2 Н-СТсп^-_2$	$СОЭ^+_3 IgG^+_3 CD8^-_3$	ОХПН
сБА у детей	$CD3^-_2 CD4^-_2 CD8^-_2$	$CD4^-_2 CD3^-_2 ФП^-_2$	Обострение кальк. пиелонефрита
к/з БА у взрослых	$CD3^-_2 CD19^-_2 IgA^-_3$		
Обострение сБА	$Лей^-_2 CD4^-_2 CD3^-_2$	$CD8^-_2 CD19^-_2 CD3^-_2$	Обострение некальк. пиелонефрита
Ремиссия сБА	$ПЯ^+_3 CD19^-_2 М-СМ^+_2$		
Хрон. бронхит	$CD3^-_2 CD19^-_2 IgA^-_3$	$Э^+_3 CD3^-_2 CD3^+_2$	ОХСО+цервициты
ХОБЛ	$CD4^-_3 CD8^+_3 ЦИК^+_3$	$CD3^-_2 CD19^-_2 IgA^-_2$	Цервициты
Инф.дест.легких	$CD3^-_2 CD19^-_2 IgA^-_3$	$IgG^+_3 НСТак^-_3 Ф-НО^+_3$	Обострение хрон. цистита
Хрон. обст. бронхит	$CD3^-_2 CD19^-_2 IgA^-_2$		

Обозначения: остр., хр. пнев. — острая, хроническая пневмония, ГИМТ — гнойные инфекции мягких тканей, ОСО. ОХСО — острый, обострение хронического сальпингоофорита, ОПН, ОХПН — острый, обострение хронического пиелонефрита, кальк., некальк. — калькулезный, некалькулезный.

Данные таблицы свидетельствуют, что индивидуальный разброс ключевых тестов согласно направлениям изменений от нормативного уровня здоровых лиц оказался зависимым от патогенеза заболеваний. Так, у пациентов с НВЗЛ в целом наблюдалась преимущественная супрессия — 83,3 % показателей против стимуляции 16,7, а с ГВЗ — наоборот — 41,1 % против 58,3, при $P < 0,05$.

У родившихся с асфиксией и здоровых детей были получены следующие результаты, (Н. В. Бугрым, 2011), таблица

Соотношение подавленных и стимулированных от нормы ключевых показателей ФРИС у детей из двух групп оказались диаметрально противоположными. У детей с асфиксией — количество сниженных тестов было достоверно большим (70,0* / 30,0*), чем стимулированных; у здоровых — это соотношение оказалось обратным (42,9* / 57,7*). Последующий анализ показал, что супрессия сигнальных параметров оказалась негативным фактором, поскольку была связана со снижением антиинфекционной резистентности и увеличением заболеваемости новорожденных.

При иммунологическом обследовании больных с первичным инфарктом миокарда (ИМ) были получены иные данные, табл. 6, (А. М. Земсков и соавт., 2013 А).

У пациентов через 10—15 дней после трансмурального инфаркта миокарда оценивали количество достоверно отличных рутинных иммунологических показателей от нормативного уровня здоровых лиц. С помощью коэффициента диагностической ценности в этот срок определяли опорные слагаемые ФРИС, а через 12 месяцев сопоставляли эти данные с 6 вариантами клинических исходов заболевания по компенсированной и некомпенсированной гемодинамике. Было показано, что количество подавленных иммунологических параметров (18 и 10) в остром периоде ИМ, у групп больных № 5 и 3, оказалось выше, чем у лиц с патологическим ремоделированием (8—6—4 — в группах № 4, 1, 2), с осложненным течением репаративных процессов в миокарде. Анализ сигнальных тестов ФРИС у пациентов с благополучным исходом заболевания показал снижение уровня регуляторных субпопуляций Т-клеток, В-лимфоцитов, ЦИК, стимуляцию индекса супрессии. В прочих случаях, где регистрировалась активация параметров иммунной

системы клиническое состояние больных было хуже. Таким образом, супрессия иммунологической реактивности в остром периоде инфаркта миокарда оказалась положительным фактором повышения качества жизни больных (А. М. Земсков и соавт., 2016).

Таблица 6

Соотношение сниженных и повышенных параметров у детей с асфиксией и в зависимости от исходов инфаркта миокарда (ИМ) у взрослых

Группы	ФРИС	Клинические исходы ИМ	Кол. сниж. парам.	ФРИС
Новорожденные с асфиксией	НК^- $\text{Ma}^+ \text{IgM}^-$	1. Мешотчатая аневризма	6	$\text{IgG}^- \text{Tx}^- \text{ЦИК}^+$
Дети с асфиксией (4—5 сут)	$\text{B}^- \text{НК}^- \text{IgM}^-$	2. Мешотчатая аневризма с дилатацией	4	$\text{Tu}^- \text{IgG}^- \text{ЦИК}^+$
Дети ИВЛ	$\text{B}^- \text{Tu}^- \text{H}^-$ $\text{CTcp}^- \text{IgG}^-$	3. Диастол. дисфункция	10	$\text{Tx}^- \text{ЦИК}^- \text{ИС}^-$
Здоровые новорожденные	$\text{B}^+ \text{НК}^+ \text{T}^-$ $\text{x}^+ \text{НК}^-$	4. Прогресс. дилатация	8	$\text{ИС}^- \text{Tx}^+ \text{ЦИК}^-$
Здоровые дети (4—5 сут)	$\text{HCTak}^- \text{H}^-$ $\text{CTcp}^- \text{НК}^+$	5. Компен. гемодин.	18	$\text{Tx}^- \text{Tu}^+ \text{B}^-$

Обозначения: ИС — индекс супрессии.

Глава 3 Частное и общее в функциях иммунной системы

Основной, но не единственной функцией иммунной системы является защита организма от антигенной агрессии внешних и внутренних высокомолекулярных молекул, клеток, микроорганизмов — носителей чужеродной генетической информации (Р. В. Петров и соавт., 2014). Для реализации сохранения гомеостаза развиваются тесно связанные процессы клиренса, деградации чужого, интеграции региональных, системных, общеорганиз-

менных механизмов иммунной системы. Для элиминации чужеродных мишеней развиваются в первую очередь неспецифические, далее (конкретные) специфические иммунные реакции. Вторые хотя и являются определяющими, более замедленны, малочисленны и инерционны, чем первые.

Для сохранения гомеостаза организма развиваются несколько уровней защиты — региональный, местный; субсистемный, привязанный к группам или системам органов, системный и общеорганизменный, обусловленных функциональной связью регулирующих систем метаболической, иммунной, нервной, эндокринной и др.

3.1 Региональный, местный иммунитет

Региональный иммунитет по характеру является неспецифическим с элементами специфичности, обеспечивает защиту покровов и органов организма, непосредственно сообщающихся с внешней средой (кожу, мочеполовые органы, легкие, желудочно-кишечный тракт). Является частью общего, обуславливается целостностью эпителия, выделениями потовых желез, молочной, кислотами, рН, микробиотой, комплементом, лактоферринами, макрофагами, секреторными иммунными глобулинами, цитокинами и др. С феноменом местного иммунитета смыкается иммунитет слизистых оболочек, обусловленный антибактериальными неспецифическими защитными факторами слизи (лизоцим, лактоферрин, дефенсины, миелопероксидаза, низкомолекулярные катионные белки, компоненты комплемента); иммуноглобулинами классов А, М, G, синтезируемых плазматическими клетками подслизистой оболочки; мукоцилиарным клиренсом, связанным с работой ресничек эпителиоцитов; нейтрофилами, макрофагами, мигрирующими из кровеносного русла, продуцирующие кислородные радикалы и токсиды азота; клеточными компонентами подслизистой — Т-цитотоксическими, Т-хелперными лимфоцитами, натуральными киллерами и др. Неспецифические механизмы защиты в основном реализуются на уровне местного иммунитета. Агрессивная внешняя среда, высушивание, влажность, перегревания, охлаждения, избыточное использование санитарно-гигиенических средств и др. снижают эффективность местного иммунитета.

Начальным этапом восстановления нарушенного гомеостаза на местном уровне является развертывание механизма **клиренса** — выведения биологически активных субстанций из организма для защиты организма без их деградации. Для этой цели используются вспомогательные реакции: сужение, расширение, увеличение проницаемости сосудов, экссудация жидкой части крови, выделения потовых и сальных желез, кашель, насморк, чихание, отхаркивание мокроты, перестальтика кишечника, рвота, диарея, лихорадка.

Одновременно с феноменом клиренса в местном иммунитете используются и активируются **механические препятствия** для проникновения патогенов и их частичного разрушения для облегчения процессов нейтрализации, фагоцитоза, переваривания. К ним относятся механические барьеры (кожа, слизистые), и вся совокупность к ним привязанных биологически активных факторов — нормальная микрофлора, рН, клетки, секретины,

Важнейшей защитной реакцией является **иммунное воспаление** обуславливающее ограничение патогенов в месте внедрения с участием гуморальных (антител, интерферонов) и различных клеточных (гранулема) механизмов. Представители моноцитарной системы фагоцитов, выделяя ряд цитокинов, привлекают в очаг сначала гранулоциты, затем моноциты, макрофаги в последствии — основные популяции и субпопуляции лимфоидных клеток. Попутно с этим феноменами развиваются специфические иммунологические феномены: антителообразование, клеточная сенсibilизация, гиперчувствительность, иммунологическая память, толерантность, трансплантационный иммунитет и его антипод — реакция трансплантат против хозяина и др.

3.2 Мукозальный иммунитет

*(С. С. Афанасьев, В. А. Алёшкин, А. В. Караулов,
Ю. В. Несвижский, Е. А. Воропаева,
М. С. Афанасьев, А. В. Алёшкин)*

Слизистые открытых полостей макроорганизма представляют собой единую защитную систему. Слизистая рассматривается как универсальный мукозальный орган (МО), характеризующийся со-

вмещенными архитектурами клеток хозяина и его микробиоценозами с запрограммированными событиями (биоритмами, периодическим обновлением). Главные структуры МО включают:

- наружный, внутренний слой слизистой;
- клеточный барьер;
- эпителиальную клеточную поверхность;
- мембранные муцины эпителиальных клеток.

Мукозальный иммунитет, по характеру является специфическим с элементами неспецифичности, связан с подсистемами иммунитета кожи, ротовой полости, носа, ушей, респираторным, пищеварительным, мочеполовым трактами. В качестве его центрального звена рассматривается В-клеточный ответ лимфоидной ткани слизистых оболочек с участием железистого эпителия, поставляющего секреторный компонент, совокупность реагирования всех клеток лимфоидного ряда, заселяющих слизистые оболочки, в кооперации с макрофагами, нейтрофильными и эозинофильными гранулоцитами, тучными клетками и другими клетками соединительной ткани и эпителия.

Микробиоценозы слизистых открытых полостей и их мукозальный иммунитет можно рассматривать как интегральную структурно-функциональную систему организма (дополнительный орган). Микробиоценозы слизистых — динамическая микроэкологическая система, компонентами которой является макроорганизм, его микрофлора и окружающая среда, характеризующаяся единством и способностью к саморегуляции, являющаяся интегральной частью организма (дополнительным органом) хозяина и местного иммунитета, в частности. Человеку свойственен только ему присущий микроэкологический гомеостаз. Изменения в видовом составе микрофлоры не только свидетельствуют о нарушении бактериального равновесия в разных микробиотопах, но и являются показателями функциональных и анатомических повреждений определенных структурно-физиологических мест организма. Микробиоценоз слизистых человека является весьма чувствительной индикаторной системой, которая способна реагировать качественными и количественными сдвигами на любые физиологические и патологические изменения в состоянии

макроорганизма и препятствовать инвазии патогенных микроорганизмов, что способствует его адаптации к различным условиям обитания. Единый микробиоценоз человека представлен микроорганизмами, включая бактерии, бактериофаги, микоплазмы, хламидии, риккетсии и вирусы, которые являются хранителями информации о патогенных микроорганизмах для хозяина; полноправными членами системы надзора хозяина; сенсорами на метаболиты; стабилизируют естественный отбор — популяции человека на Земле.

Любое заболевание, по сути, является следствием нарушенного гомеостаза. Дисбиотические нарушения появляются задолго до клинических проявлений болезни и являются отражением иммунологической реактивности макроорганизма. В этой связи микрофлора является его важнейшим фактором и патологию любой локализации следует рассматривать в связи с состоянием микробиоценозов. С современных позиций нарушения нормальной микрофлоры, состояние иммунного статуса и проявление болезни рассматривается в единстве, причем роль пускового механизма в каждом конкретном случае может принадлежать любому из этих компонентов триады: дисбактериозу, иммунному статусу и патологическому процессу.

Дисбактериоз может быть следствием развития иммунодефицитов или сопровождать болезнь инфекционной и не инфекционной этиологии. Ведущую роль в развитии патологии играет, не вирулентность самого возбудителя, а состояние иммунологической реактивности организма. При этом у иммунокомпрометированных лиц слабовирулентные или авирулентные микроорганизмы (кандиды и пневмоцисты) могут вызвать тяжелые и часто фатальные поражения. Ряд заболеваний, в том числе и опухолевый процесс, или цитостатическая терапия в свою очередь могут нарушить баланс между микробом и хозяином — микробиоценоз.

Различают четыре типа (степени) микробиоценозов слизистых открытых полостей организма не зависимо от расположения биотопов слизистых: первый тип (степень) — нормоценоз; второй тип (степень) — промежуточный; третий тип (степень) — дисбиоз; четвёртый тип (степень) — выраженная воспалительная реакция.

3.3 *Субсистемный иммунитет*

Субсистема иммунитета кожи помимо неспецифических факторов, см. выше, развивает системные иммунные реакции на антигены, обусловленные различными клетками — резидентными гистиоцитами, тучными, Лангерганса, ретикулярными, лимфоидными и тпр. эпидермиса и дермы, лимфоцитов, гранулоцитов. Клетки Лангерганса, воспринимая антигенную информацию и предоставляя её лимфоцитам, оказывают влияние на пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов дермы далее мигрируют в лимфу, лимфатические узлы, обуславливая уже системную реакцию.

Субсистема иммунитета респираторного тракта. В стенках органов дыхания, в которые вместе с воздухом попадают чужеродные частицы, имеется хорошо выраженный аппарат иммунной защиты. Это скопления лимфоидной ткани в слизистой оболочке гортани, трахеи и бронхов, а также рассеянные в слизистой оболочке лимфоидные клетки. Лимфоидные узелки содержат моноциты, ретикулярные, плазматические клетки, макрофаги, фибробласты.

Покровный эпителий дыхательных путей инфильтрован большим количеством лимфоцитов (20 % Т-клеток и 50—80 % В-клеток, носителей поверхностных IgA и IgM). Лимфоидные клетки дыхательных путей попадают в бронхолегочный аппарат с током крови и определяются в интерстиции, просвете бронхов и альвеол, в слизистой, в сосудистом русле. «Бронхоассоциированная лимфоидная ткань» является резервуаром иммунокомпетентных клеток, из которого лимфоциты мигрируют в различные участки стенок дыхательных путей, в том числе и в легочную паренхиму. Эта лимфоидная ткань входит в единую лимфоидную систему организма. Кроме клеточных факторов в респираторном тракте присутствуют иммунные глобулины разных классов, особенно sIg A, неспецифические гуморальные про- и противовоспалительные цитокины, ферменты, острофазовые белки и др. Важную роль в защите играет сурфактантная система, представляющая белково-углеводный комплекс обеспечивающий регуляцию натяжения альвеолярной поверхности.

Субсистема иммунитета пищеварительного тракта обеспечивается неспецифическими, см. выше и специфическими механизмами.

Последние обусловлены лимфоидными образованиями глотки — 6 миндалинами глоточного кольца, лимфатическими узлами слизистой пищевода, желудка, кишечника. В кишечнике представлены анатомически обособленные: пейеровы бляшки; диффузная лимфоидная ткань; эпителиальное покрытие кишечника (энтероциты), с собственной иммунологической активностью; плазматические и Т-лимфоидные клетки рассеянные в слизистой оболочке и малые неидентифицированные лимфоциты. Продукты указанных образований попадают в мезентериальные лимфатические узлы, откуда лимфа направляется в сосудистую систему. На слизистой оболочке кишечника присутствуют мононуклеарные клетки (В-Т-лимфоциты, плазматиты, макрофаги, эозинофилы), секреторные иммунные глобулины класса А, нормальная микрофлора, обеспечивающая колониерезистентность. Транспорт антигенов обеспечивают специализированные М-клетки, имеющие большое количество микроскладок.

Субсистема иммунитета мочевого тракта. Лимфоидные скопления в стенках мочевыводящих путей выполняют «сторожевые» функции по отношению чужеродным веществам, которые попадают в них восходящим путем извне или образуются в верхних их отделах. Поскольку проникновение патогенов более вероятно со стороны просвета мочевыводящих путей наибольшее расположение лимфоидных элементов более представлено вокруг выводных протоков внутривентриальных желез мочевого пузыря, мочевого пузыря, мужского и женского мочеиспускательного канала.

Субсистема иммунитета генитального тракта. Важным компонентом вагинального барьера являются и факторы иммунологической защиты, которые способствуют быстрой локализации инфекционного процесса, протекают при развитии минимальных воспалительных реакций. Это достигается за счет комплексного взаимодействия неспецифических эффекторных механизмов (опсон-фагоцитарной системы), и специфического иммунного ответа, и в первую очередь — антителообразования. Фактические

сформированы несколько уровней антиинфекционной защиты — оперативными нейтрофилами на поверхности эпителиального покрова; более инерционными макрофагами; гуморальными факторами — интерферонами, иммуноглобулинами (sIgA и IgG), кислой средой, нормальной микрофлорой.

3.4 Системный иммунитет

Выделяют внутрисистемные корреляции иммунологических показателей друг с другом; межсистемные — иммунологических с гематологическими; внесистемные — иммунологических с метаболическими, клиническими и иными. Показано, что в процессе развития патологических процессов количество ассоциаций снижается, в стадии ремиссии, после проведения эффективного лечения, возрастает. Есть и противоположная точка зрения.

Показано, что слагаемые иммуно-лабораторного статуса образуют некую матрицу интегративных связей у здоровых и больных лиц. Выяснено, что субпопуляции лимфоцитов имеют прямую коррелятивную связь с уровнем общих лимфоцитов; клетки с маркерами CD3⁺, CD4⁺, CD19⁺ оказались положительно, а фагоцитарное число отрицательно связанными с палочкоядерными лейкоцитами. CD3⁺, CD4⁺; клетки имели положительную зависимость от сегментоядерных лейкоцитов, Т-клетки отрицательную — от БФ, Т-хелперы — от ЭФ, а фагоцитарное число — положительную от тех же клеток.

Выявлены некие ассоциации биохимических параметров с показателями Т-звена иммунитета, с преобладанием позитивных корреляций над негативными. При этом уровень Т-лимфоцитов имел положительные связи с тимоловой пробой, амилазой крови, холестерином, протромбином, антиокислительной активностью плазмы крови, активностью супероксиддисмутазы и отрицательную — с АЛАТ. Т-цитотоксические супрессоры соответственно — с общим и свободным билирубином, тимоловой пробой, амилазой крови, глюкозой и также АЛАТ, Т-хелперы — с тимоловой пробой, протромбином, антиокислительной активностью плазмы и супероксиддисмутазы. Киллерные лимфоциты были «зависимы» от антиокислительной активности плазмы и супероксиддисмутазы.

Уровень общего и связанного билирубина, протромбина, антиокислительная активность плазмы и супероксиддисмутазы были положительно связаны с количеством В-клеток. Поглощительная способность лейкоцитов, находилась под «отрицательным контролем» — протромбина, АЛАТ, тимоловой пробы, свободного и связанного билирубина и положительным — от уровня холестерина. Протромбин оказался отрицательно связанным с метаболической активностью нейтрофилов, а общий билирубин, АСАТ и общий белок — тоже, но положительно.

Весьма показательны вариации ассоциативных процессов при заболеваниях. Так, у детей с серозным менингитом Т-лимфоциты были позитивно связаны с содержанием лейкоцитов, сегментоядерных клеток, моноцитов, АЛАТ; регуляторные субпопуляции — с Т-клетками, лейкоцитами, АЛАТ; В-клетки — с альбумином; ФП с АЛАТ; ФЧ — с альфа-1 и бета-фракций; НСТак с НСТсп. При гнойном менингите была утрачена связь между лимфоидными клетками и моноцитами. В то же время появились положительные корреляции слагаемых иммунного статуса с холестерином и бета-липопротеидами — у Тц, Тх, В-лимфоцитов, IgM, НСТсп и акт. В принципе сохранилась интеграция с белковыми фракциями крови.

Основой индукции иммунного ответа является феномен кооперации иммунокомпетентных клеток. Если на начальном этапе патоген не удалось нейтрализовать неспецифическими механизмами он связывается клеточными рецепторами фагоцитов или растворимыми микрораспознающими рецепторами (опсонинами), способствующими фагоцитозу, перевариванию или окислению. В результате этого на внешней мембране клеток экспрессируются продукты расщепления в комплексах с МНС, что сопровождается образованием модуляторных молекул и цитокинов для взаимодействия с Т-лимфоцитами, что является предпосылкой лимфоцитарного иммунного ответа. Далее раздраженный Т хелпер продуцирует активирующие гуморальные сигналы на В-клетки, что заставляет последних вступать в плазмоцитарную реакцию с образованием плазматических клеток, образующих иммунные глобулины (антитела). Все эти процессы находятся под контролем Т-цитотоксических супрессоров, способных остановить начавшуюся реакцию в любой момент.

3.5 *Общеорганизменный иммунитет*

Общеорганизменный иммунитет обуславливается функциональным единством регулирующих систем и метаболических процессов.

Функциональная связь иммунной и нервной систем. Показана индукция специфических реакций, образование памяти на повторное действие фактора; пронизывание всех структур организма; общеорганизменный эффект. Установлены: повышение в 2,5 раза частоты развития иммунологических расстройств у леворуких пациентов; способность разных отделов головного мозга дифференцированно влиять на иммунологические реакции; иннервация органов иммунной системы, с изменением их функции при повреждении нервов; зависимость развития иммуно-аллергических реакций от условных рефлексов и интеллектуальной памяти; образование в клетках ЦНС иммунных медиаторов (тимических пептидов, цитокинов), а у лимфоцитов нейротропных факторов (миелопептидов); наличие у нервных и иммунокомпетентных клеток общих рецепторов, (В. И. Покровский, 2005, Р. М. Хаитов и соавт., 2012).

Функциональная связь иммунной и эндокринной систем. Доказана способность иммунокомпетентной сферы продуцировать регуляторные пептидные гормоны: адренкортикотропный, тиротропный, соматотропный; у моноцитов, лимфоцитов, макрофагов — образовать АКТГ, эндорфины, меланостимулирующие гормоны; у костного мозга синтезировать мет-энкефалин, бета-эндорфин, у тимуса — лей- и мет-энкефалинов; «эндокриноподобное» действие иммунных интерферонов, интерлейкинов и иммуностропное надпочечниковых, половых, щитовидных гормонов. Показана способность гормонов в малых дозах активировать, а в высоких — ингибировать реакции иммунокомпетентных клеток.

Функциональная связь нервной и эндокринной систем. Эндокринные хромаффинные клетки способны трансформироваться в нейроны, а органы внутренней секреции обеспечивают контроль со стороны ЦНС. В тоже время биогенные амины выполняют гормональные функции, а эндокринные нарушения активно влияют на деятельность ЦНС. Известна реализация психотропных (центральных) эффектов при введении кортикостероидов, половых гормонов и т. д.

Функциональная связь иммунной системы с метаболическим иммунитетом. Иммунологические функции организма постоянно осуществляются на фоне метаболических процессов и их сдвигов, вызываемых действием на организм различных биологических агентов, патологических процессов и заболеваний, лекарственных препаратов, воздействий, особенностей питания и др. И действительно регуляция гомеостаза характеризуется одновременным участием различных физиологических реакций, в первую очередь иммунологических, ассоциированных с биохимическими с образованием единого симптомо-комплекса (метаболического иммунитета), в основе которого лежат отдельные клетки с нарушенным обменом, расположенные в различных органах и тканях. Этим собственно и обуславливается связь частного и общего, периферии с центром, (Мейнел и др., 2007, А. Б. Полежаев и соавт., 2008, А. Б. Полежаев, 2008, А. М. Земсков и соавт., 2007). При этом регуляция метаболических процессов в покое, при напряжении, патологии осуществляется взаимосвязанной функцией нервной, эндокринной, иммунной, возможно выделительной систем. Изменение баланса их функций вызывает возникновение состояния неустойчивого гомеостаза с возможным исходом в патологический процесс (Л. Г. Прокопенко, И. Л. Бровкина, 2003).

Система циклических нуклеотидов (цАМФ / цГМФ). В организме существует единый механизм, регулирующий биохимические процессы и функции клеток, принадлежащих к различным органам и системам органов: 3'5' аденозинмонофосфат (3'5' — АМФ) и 3'5' гуанозинмонофосфат (3'5'-ГМФ). Эти соединения можно рассматривать как вторичные внутриклеточные мессенджеры, опосредующие действие внеклеточных факторов. Образование циклических нуклеотидов связано с активностью ферментов — аденил- и гуанилциклазы, являющихся компонентами клеточных мембран.

Активаторами аденилциклазы являются β_2 — адренергические стимуляторы, катехоламины, гормоны передней доли гипофиза, глюкагон, вазопрессин, простагландины E, паратиреоидный гормон, гистамин и другие биологически активные вещества. Гуанилциклазу активируют холинергические стимуляторы: ацетилхолин, простагландины E, стероидные гормоны и ряд других соединений

(Н. А. Федоров, 1979; Н. А. Федоров и соавт., 1990). Ферментом, гидролизующим циклические нуклеотиды до неактивных 5'-АМФ и 5'-ГМФ, является фосфодиэстераза.

Система цитохромов Р-450 способна метаболизировать множество химических соединений, реализовать хеморецепторную функцию, превращая попавший в организм биохимический субстрат в ряд метаболитов, оказывающих существенное влияние на иммунную, эндокринную и нервную системы.

Роль печени в метаболическом иммунитете. Гепатоциты, находясь под постоянным давлением раздражителей различной химической природы — ксенобиотиков меняют метаболизм и реализуют выход в сосудистое русло иммуномодулирующих соединений, например протеолитических и гликолитических ферментов. Гепатоциты осуществляют огромное количество биохимических реакций, катализируемых высокоактивными ферментными системами. На гепатоциты оказывают влияние антигенные и митогенные структуры, проникающие в организм через слизистые кишечника и дыхательных путей, а также возникающие эндогенно вследствие трансформации тканевых макромолекул. Ответом на действие этих раздражителей является изменение метаболизма в клетках печени и выход в сосудистое русло соединений, обладающих иммуномодулирующей активностью. В результате состояние детоксицирующей функции печени во многом влияет на иммунологический статус. Так, у здоровых лиц прослеживается положительная корреляция клеточных показателей иммунитета с общим, связанным, свободным билирубинами, амилазой, тимоловой пробой, АСАТ; у В-лимфоцитов, IgM, фагоцитов фиксировалась прямая связь с общим и связанным билирубином, АСАТ, обратная — с свободным билирубином. У пациентов с носительством австралийского антигена и больных хроническим вирусным гепатитом В указанные связи прогрессивно упрощаются согласовано с ростом выраженности иммунологических расстройств.

Процессы свободно радикального окисления (СРО) занимают центральное место в метаболизме клетки. Продукты этого процесса являются источником энергии, пластического материала для создания и обновления клеточных структур, принимают непосред-

ственное участие в обмене углеводов, липидов, белков, нуклеиновых кислот, регулируют проницаемость биологических мембран, биосинтезе простагландинов и катехоламинов, (М. А. Луцкий и соавт., 2018). Реакции СРО являются показателем устойчивости стационарного режима биохимических превращений в организме, регулируя его адаптивные возможности.

Высокая биологическая активность продуктов СРО определяет два противоположных эффекта в организме. Первичные продукты присутствующие в норме в невысоких концентрациях оказывают позитивное действие на обратимые гидрофильно-гидрофобные превращения жирнокислотных остатков мембранных фосфолипидов с сохранением функционального состояния биомембран и активности мембраносвязанных ферментов. Вторичные продукты СРО, имеющие помимо карбоксильной альдегидные и кетонные группы, оказывают уже повреждающее действие на структурно-функциональное состояние биомембран. Естественным уравновешивающим механизмом указанных процессов является система антиоксидантной защиты (АОС). Ферментативные и неферментативные механизмы АОС контролируют процессы образования активных форм кислорода, свободных радикалов и других молекулярных продуктов СРО.

Антиоксидантная защита осуществляется системой высоко- и низкомолекулярных биоантиоксидантов. К первой относятся ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатион-S-трансфераза) и белки, содержащие металлы с переменной валентностью (трансферрин, ферритин, церулоплазмин). Вторую группу составляют каротиноиды (β -каротин, ретинол), токоферолы (в первую очередь α -токоферол), убихиноны (коэнзимы Q, в первую очередь Q_{10}), полиненасыщенные фосфолипиды, аскорбиновая кислота, глутатион, некоторые аминокислоты, мочевины, мочевая кислота, соединения селена (Л. Г. Прокопенко и соавт., 2007, 2013). Высокомолекулярные антиоксиданты связаны с различными клеточными структурами, а низкомолекулярные относительно свободно распределяются между клетками, межклеточными жидкостями и кровью. При различных формах стресса ферментная защита оказывается относительно ма-

лоэффективной вследствие быстрой инактивации конститутивного пула ферментов свободными радикалами и угнетения их синтеза. Вследствие этого повышается значение низкомолекулярных антиоксидантов. Снижение антиоксидантного потенциала приводит к необходимости пополнения пула низкомолекулярных антиоксидантов путем их введения в организм.

Иммунные функции осуществляются на фоне метаболических процессов и их сдвигов, вызываемых действием на организм различных агентов. В состоянии покоя интенсивность биохимических процессов хорошо сбалансирована и значительного изменения концентрации метаболитов не происходит. В условиях стресса и патологии возникают многочисленные метаболические сдвиги. При всех формах нарушения структурного и энергетического гомеостаза происходит усиление генерации активных метаболитов кислорода (АМК). Образующиеся свободные окислительные радикалы нейтрализуются биоантиоксидантами различной химической природы. В случае, когда емкости компонентов антиоксидантной системы оказывается недостаточно для обезвреживания основной массы генерируемых АМК, усиливается перекисное окисление липидов (ПОЛ) (Абрамова Ж. И., Оксенгендлер Г. И., 1985). Последнее является основной причиной нарушения структуры клеточных мембран, увеличения их проницаемости, разобщения окислительного фосфорилирования, снижения энергообеспечения клеток и угнетения синтеза ферментов антиоксидантной системы. Возникает своеобразный порочный круг. Метаболическая иммуносупрессия обусловлена нарушением структуры клеточных мембран интенсивно функционирующих клеток и повышением содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов, ацилгидро-перекисей, диеновых конъюгатов жирных кислот, малонового диальдегида, аномальных метаболитов липидного обмена (окислительно модифицированных холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности), гликозаминогликанов (высокомолекулярных фрагментов гиалуроновой и хондроитинсерной кислот). (Прокопенко Л. Г., Ласкова И. Л., 1997).

Для многих состояний характерными являются сочетание повышения интенсивности свободнорадикальных процессов и пере-

кислого окисления липидов клеточных мембран, изменение структуры мембран и метаболизма гепатоцитов, снижение иммунологической реактивности в отношении различных антигенов. Звенья этой триады в большей или меньшей степени характерны для различных состояний стресса (перегревание, охлаждение, физические и алиментарные нагрузки, голодание, действие вибрации), неинфекционных и инфекционных форм патологии (гепатиты, панкреатиты, аднекситы, нефриты, ожоговая болезнь, инфицирование стафилококком, синегнойной палочкой, брюшнотифозными и дизентерийными бактериями и др.), (Конопля А. И. и др., 2003; 2008). Окислительный стресс, гепатопатия и иммуносупрессия иногда являются следствием поступления в организм больших доз многих лекарственных препаратов.

Наличие местных, региональных, субсистемных и системных механизмов достижения резистентности подразумевает использование указанных принципов в планировании адресной иммунотерапии больных. Для этой цели показано использование модуляторов в виде мазей, аппликаций, свечей, суппозиториев, аэрозолей, с помощью электрофореза, микроклизм, аэрозолей, ингаляторов, безигольного инъектора, зондов, лазерного, ультрафиолетового облучения кожи, язвенных и других дефектов, зон Захарьина-Гедда, точек акупунктуры, на проекции пораженных органов и др.

Глава 4 Деградирующая и интегрирующая функции иммунной системы

При патологическом и физиологическом разрушении (деградации) различных чужеродных и собственных (ауто) клеток и тканей высвобождаются эндогенные биологически активные вещества: R-белки, трансфер-фактор, эндотоксины, высоко и низкомолекулярные нуклеиновые кислоты, микробосвязывающие белки острой фазы (С-реактивный протеин), маннан, связывающий лектин, липополисахарид, связывающий протеин и др. способствующие индукции патологии и — интеграции иммунологических функций.

В ответ на высвобождение эндогенных регуляторов в организме формируется воспаление. Недостаточность воспаления снижает протективные возможности, а гиперпродукция индуцирует аутоагрессивные процессы. В тоже время это реакция является механизмом развития адаптивного иммунного ответа.

4.1 Иммунопатологические процессы

Для устранения иммунопатологических процессов организм использует неспецифические и специфические механизмы.

Так, индукция специфических иммунных реакций может быть причиной формирования иммунопатологических состояний при любых инфекционных, соматических и прочих заболеваниях.

1. При острых патологических процессах формируется острая, при реконвалесценции — подострая, при хронических — острая иммунологическая недостаточность.

2. Поражение клеточного звена характеризуется высокой чувствительностью к вирусам, кандидозу, альтерационным очагам в желудочно-кишечном, респираторном трактах, поражениях кожи условно-патогенными возбудителями. Эти состояния могут преходящими, развиваться немедленно, отсроченно, сопровождаться пестрой клинической картиной (частые ОРЗ, грипп), протекать бессимптомно, выражаясь в хронизации патологических процессов.

3. Дефицит гуморального звена ассоциирован с бактериальными инфекциями бронхолегочной системы некротического, абсцедирующего характера грамположительной флорой, с сепсисом. Недостаточность фагоцитоза сопровождается тяжелым течением инфекций бактериальной и вирусной этиологии, с низкой эффективностью лечения.

4. При внезапном высвобождении больших количеств эндотоксинов в результате гибели микроорганизмов при пневмококковых, стрептококковых, стафилококковых поражениях, холере и др. инфекциях возможна индукция эндотоксинных шоков.

5. При персистирующих вирусных инфекциях, например гепатите А при котором гибель гепатоцитов приводит к образованию токсических иммунных комплексов особенно в избытке антител существует значительный риск развития аутоиммунных процессов.

6. При острой ревматической атаке в результате модификации аутоантигенов возбудителями или их токсинами, наличия перекрестно-реагирующих антигенов мимикрии между организмом хозяина и возбудителя, а также — интеграции вирусной РНК в геном или модификации Ia белков клеток-мишеней структурами вирусов способствуют развитию аутоиммунных заболеваний с поражением эндокарда, суставов, других органов, формированию гломерулонефритов.

7. Большинство глистных инвазий сопровождается аллергическими реакциями, чаще иммунокомплексными (III типа), клеточными (IV), атопическими (I типа) при аскаридозе.

8. Установлена способность клинических особенностей заболеваний индуцировать / модифицировать выраженность и характер иммунологических расстройств (А. М. Земсков и соавт., 2016, 2017). В числе этих факторов значатся этиология; патогенез; стадия; локализация; тяжесть, комбинации; аллергизация; тип воспаления; возраст больных и др.

4.2 С-реактивный белок

С-реактивный белок (СРБ) является маркером острого воспалительного процесса. Выявление показателя осуществляют с помощью иммуно-ферментного анализа, турбодиметрии с латексным усилением, радио-иммунологическими и другими методами.

У здоровых лиц концентрация СРБ отсутствует либо незначительна. Причиной накопления фактора в крови являются процессы деструкции тканей: острое воспаление; активация хронических воспалительных заболеваний; вирусных и бактериальных инфекций; аллергия; инфаркт миокарда; активная фаза ревматического процесса и др.

Накопившейся С реактивный белок активизирует фагоцитоз, как начальную фазу клеточного иммунитета и в тоже время способствует развитию второй гуморальной его фазы.

Согласно литературным данным при этом реализуются следующие механизмы.

— **Повреждение клеточных оболочек возбудителем или другим фактором обуславливает деструкцию клеток, накопление**

острофазового белка что, рекрутирует в зону поражения фагоцитарные клетки поглощающие и переваривающие чужеродные бактерии, фрагменты мертвых клеток и др.

— **Местная элиминирующая реакция на погибшие клетки** обуславливает воспалительную реакцию с привлечением сначала активных гранулоцитов (нейтрофилов), чуть позже — моноцитов / макрофагов — индукторов медиаторов способствующих образованию острофазового белка СРБ.

— **Для активации поглощения и переваривания чужеродных объектов** в очаге воспаления накапливаются острофазовые белки, действующие синергично с цитокинами, глюкокортикоидами, анафилотоксинами, медиаторами, образованными активированными лимфоцитами.

— **Макрофаги, после фагоцитирования чужеродного антигена** направляются в лимфоузлы, где обуславливают презентацию антигена иммунокомпетентным Т-лимфоцитам хелперам для последующей кооперации с В-клетками вступающими в плазмодитарную реакцию с итоговым образованием плазматических клеток, образующих антитела. Эти процессы активируются под влиянием острофазовых белков в очаге воспаления.

— **В присутствии С-реактивного белка стимулируется активность Т-цитотоксических лимфоцитов.**

— **Примерно через 12 часов от начала деградации клеток,** содержание сывороточного С-реактивного белка многократно возрастает, что обуславливает противовоспалительные и защитные функции. В тоже время второй белок острой фазы — сывороточный амилоидный протеин реализует регуляцию иммунного ответа.

— **Накопление С реактивного белка,** происходящее на раннем этапе инфекционного процесса может снижаться под влиянием профильного антибактериального и противовоспалительного лечения, что может быть критерием его эффективности.

— **Многофункциональность острофазовых белков** при индукции воспалительных, аутоиммунно-некротических процессов определяется их способностью связываться с лигандами, распознавать чужеродные антигены, мобилизовать различные уровни антиинфекционной защиты.

— Образование С-реактивного белка нарастает уже в первые 6—8 часов от начала болезни и его величина, позволяет использовать показатель в качестве индикатора дебюта и хронизации некро-воспалительных процессов. Причем концентрация белка соответствует тяжести патологического процесса (чем выше, тем хуже).

— Образование остро фазового белка проявляется некими клиническими симптомами — тахикардией, головной болью, общим недомоганием, лихорадкой и др.

— **Накопление сРБ патогномично** при бактериальных и вирусных инфекциях, особенно генерализованных; острой сердечной, гинекологической и онкопатологии; дифференцированных гнойно-воспалительных процессах с различной локализацией; операциях и осложнениях после них; травмах и ожогах; лимфопролиферативных заболеваниях; системной красной волчанке; туберкулезе; нефритах; висцеральном лейшманиозе; болезни Кушинга; ревматизме и др.

С реактивный белок в какой-то мере напоминает иммунные глобулины, поскольку способен дифференцированного реагировать на «свое-чужое», связываться с компонентами системы комплемента, микробных клеток, ядерными антигенами. Выделены два типа сРБ — нативный пентамерный острофазовый белок из 5 кольцевидных субединиц и неоСРБ, состоящий из свободных мономеров с быстрой подвижностью, ускоренной агрегацией тромбоцитов, низкой растворимостью, способностью активировать продукцию и синтез биологически активных веществ. Этот фактор обнаружен на поверхности циркулирующих лимфоцитов, киллеров и плазматических клеток. Он образуется в результате трансформации пентамерного протеина в мономерную форму в результате развития воспалительного процесса.

Установлены критические значения сРБ, имеющие диагностическое значение при различных заболеваниях.

При вирусных инфекциях, метастазов опухолей, ревматических болезнях, с неактивным течением, без выраженной симптоматики, определяется умеренное повышение концентрации CRP — до **30 мг/л**;

При обострении хронических воспалительных процессов, бактериальных инфекций, после оперативных вмешательств, при остром инфаркте миокарда содержание маркера возрастает в 20—40 раз, достигая величин 40—100 мг/л.

При тяжелых генерализованных инфекциях, септических состояниях, выраженных ожогах уровень острофазового белка может достичь 300 мг/л и больше.

В принципе определение С реактивного белка может быть использовано при контроле течения болезней, оценке эффективности принятых терапевтических мер, диагностике острых воспалительных и некротических процессов, с высокой специфичностью. При этом сРБ, как и другим острофазным продуктам, свойственна неспецифичность в виде разнообразия причин повышения, многофункциональность за счет конъюгации с многими лигандами, что все же не позволяет с помощью этого параметра дифференцировать различные патологические состояния, устанавливать точные диагнозы и пр.

Таким образом иммунная деградация различных органов и тканей приводит к высвобождению С реактивного протеина способствующего индукции иммунного ответа и интеграции защитных реакций.

4.3 Негенетические общеорганизменные эффекты нуклеиновых кислот

Об участии нуклеиновых кислот в регуляции функции клеток свидетельствует выраженная динамика их содержания при различных патологических состояниях. Так, при тиреотоксикозе, первичном ревмакардите, инфильтративном туберкулезе, дизентерии, отравлениях, радиационных поражениях, установлено достоверное накопление нуклеиновых кислот в сыворотке крови. С другой стороны при ревматоидном артрите, механической желтухе, инфекционном гепатите, сахарном диабете, язвенной болезни желудка и кишечника, ревматизме, алкогольной интоксикации, в пожилом возрасте, отмечается снижение этого показателя. При тапеторетинальной дистрофии это состояние получило название — диснуклеотидоз (А. М. Земсков и соавт., 1994).

Роль нуклеиновых кислот в инфекции и иммунитете.

В процессе развития любых патологических и многих физиологических процессов происходит разрушение клеток различных тканей организма в результате действия микроорганизмов, их токсинов, ферментов агрессии, эндогенных и экзогенных гормонов, травм, облучения, отравления, токсических лекарственных средств, некоторых диагностических методов, негативных факторов внешней среды и других причин. Имунные механизмы лизиса стареющих, модифицированных, погибших клеток также вносят свой вклад в обогащение внутренней среды организма фрагментами низкомолекулярных нуклеиновых кислот, преимущественно РНК и факторов, вторично способствующих их высвобождению. Подтверждением этого являются данные о том, что при различных заболеваниях отмечаются выраженные изменения концентрации нуклеиновых кислот и, прежде всего, РНК в плазме крови. К ним относятся: неспецифические воспалительные заболевания легких, ревматизм, ревматоидный артрит, сахарный диабет, эндокринопатии, язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, злокачественные новообразования, острая дизентерия, вирусный гепатит, пиелонефриты, пигментная дистрофия сетчатки глаз. Безусловное снижение содержания РНК зарегистрировано у пожилых лиц и т. д. Вряд ли столь выраженная динамика рибонуклеотидов оказывается биологически инертной (А. М. Земсков и соавт., 1999, 2008, 2013, 2017).

Накопление в организме низкомолекулярных рибонуклеотидов обуславливает в начальном периоде развития инфекционного процесса стимуляцию размножения микроорганизмов различных таксономических групп, селекцию вирулентных клонов, продукции экзотоксинов, что приводит к потенцированию инфекции (В. М. Земсков, 1970). Подтверждение этого феномена документировано в модельных опытах при введении восприимчивым животным широкого спектра грамположительных, грамотрицательных и других возбудителей одновременно с препаратами РНК, что приводит к безусловному утяжелению инфекции, о чем судили по снижению величин ЛД₅₀, уменьшению процента выживания, средней продолжительности жизни грызунов, увеличению зоны не-

кроза кожи при инъекции экзотоксинов возбудителей газовой гангрены и т. д. (В. М. Земсков, 1974, 1975, 1976, А. М. Земсков 1975, 1978, 1979).

Уточним, что поскольку нуклеинат натрия практически ничем не отличается от фрагментов РНК, индуцируемые им феномены следует рассматривать как моделирование естественно протекающих процессов. Позднее тот же нуклеиновый фактор, который в естественных условиях накапливается в организме в результате разрушения клеток тканей и пр., обуславливает уже повышение антигенности, иммуногенности, антибиотикочувствительности микроорганизмов, что экспериментально воспроизводится при введении нуклеинового стимулятора за 24—72 часа до инфицирования лабораторных животных (В. М. Земсков, 1975, А. М. Земсков, 1976). К этому следует добавить мощную активизацию под влиянием РНК подвижности, поглотительной способности и метаболической активности моноцитов / макрофагов, повышение продукции гуморальных факторов защиты — лизоцима, бета-лизинов, Необходимо отметить, что под антибиотикоподатливостью понимается чувствительность бактерий к антибиотикоподобным веществам, активно синтезируемым нормальной микрофлорой организма, а также в тех случаях, когда пациентам назначаются соответствующие лекарственные средства. В итоге указанные феномены обеспечивают уже повышение резистентности больного организма к инфекционным агентам.

В течение первых 4—24 часов после введения экзогенного нуклеинового препарата наблюдается так же стимуляция образования комплемента, пропердина, интерферонов, различных ингибиторов размножения инфекционных агентов. Позднее к ним присоединяется специфический клеточный и гуморальный иммунитет, также неспецифически регулируемые фрагментами нуклеиновых кислот в естественных условиях и в моделях при введении препаратов РНК.

Проанализированные феномены РНК, эндогенного или экзогенного происхождения демонстрируют то, что в плане влияния на микроорганизмы проявляются альтернативные эффекты рибонуклеотидов, обуславливающие вначале утяжеление, а в последствии

ослабление инфекций, что является проявлением эволюционно отработанного механизма поддержания иммунного гомеостаза в организме.

Действие фрагментов нуклеиновых кислот на макроорганизмы также оказывается чрезвычайно многогранным. В спектре мишеней этих биологически активных соединений значится синтез белка, нуклеиновых кислот, образование и взаимоотношение циклических нуклеотидов — цАМФ / цГМФ, регулирующих, как известно, митотические процессы в различных клетках, являющихся вторичными мессенджерами, опосредующими эффекты кортикостероидов, других гормонов, ферментные системы различных клеток и т. д. В спектре действия рибонуклеотидов так же находятся количественные и функциональные характеристики основных популяций и субпопуляций лимфоидных клеток, активность фагоцитов, процессы дифференцировки стволовых клеток, кооперация Т-В-лимфоцитов и макрофагов, образование интерферона, реализация через ферментный и клеточный механизмы десенсибилизации организма, дерепрессия клеток иммунной памяти, редепонирование антигенов, активация гуморальных и клеточных факторов неспецифической антиинфекционной резистентности, экспрессия рецепторов различных клеток. Указанные динамические процессы носят разнонаправленный характер, реализуют интимный механизм регуляции гомеостаза иммунной системы, обуславливают различные феномены.

Биологические феномены нуклеината натрия. Практически нуклеинат натрия является фармакологическим аналогом низкомолекулярных нуклеиновых кислот образующихся в организме при многих физиологических и патологических процессах.

Тахифилаксия и естественная антиинфекционная устойчивость обеспечивается повышением антибиотикочувствительности флоры, активацией поглотительной и метаболической функции фагоцитов, образованием интерферона и других сывороточных факторов.

В основе **стимуляции антивирусного иммунитета** лежит активация Т-В-зависимых иммунных реакций, фагоцитоза, интерферонообразования и других механизмов.

Детоксикация обуславливается нормализацией нуклеино-белкового синтеза, активацией фагоцитоза, репаративными процессами в печени, повышением активности ферментов детоксикации и т. д.

Адьювантность — подразумевает стимуляцию иммуно- и антигенности бактерий, потенцирование клеточных и гуморальных иммунных реакций, фагоцитарного звена, активацию миграции и кооперации стволовых клеток, Т-хелперов, комплексообразование РНК с антигеном. При этом усиливается первичный и вторичный иммунные ответы на тимусзависимые, тимуснезависимые антигены, корпускулярные, химические, ассоциированные, живые вакцины, а также токсины.

«Ревакцинирующий» эффект индуцируется в результате стимуляции взаимодействия Т-В-клеток с макрофагам, редепонирования антигенов, депрессии клеток иммунной памяти.

Иммуномодуляция подразумевает положительное действие низкомолекулярной РНК на иммуно-метаболические процессы, **регенерацию тканей** — за счет позитивных изменений синтетических процессов в организме и т. д.

Радиопротекторный эффект — представляет собой потенцирование метаболических процессов в клетках костного мозга, иммунной защиты и неспецифической антиинфекционной резистентности.

Десенсибилизация по сути является модуляцией супрессорного звена иммунитета, стабилизацией мембран и ферментных систем, разрушающих биогенные амины и другие механизмы.

Интимные механизмы реализации общебиологических эффектов РНК пока не изучены. Дж. Гэйто (1969) считает, что нуклеиновые кислоты и, прежде всего, РНК, пополняют фонд веществ, необходимых для обмена, оказывая, таким образом, влияние на всю жизнедеятельность организма. Рибонуклеотиды и их компоненты входят в состав многих продуктов клеточного метаболизма (АТФ, ГТФ, УТФ, ЦМФ), ряда коферментов и фосфолипидов, необходимых для нормального протекания ряда функций. АТФ — источник энергии; цитозиннуклеотиды участвуют в синтезе липидов; уридин и гуаниннуклеотиды — в обмене полисахаридов; гуаниннукле-

отиды — в синтезе белков. Однако этот механизм, по-видимому, не единственный и не главный. Во всяком случае, применительно к микроорганизмам. В. Браун сообщает, «...что фактическая стимуляция размножения клеток оказывается существенно большей, чем расчетная, основанная на допущении, что эндогенные нуклеиновые кислоты используются лишь как строительные блоки». Существует не прямой, опосредованный путь действия нуклеиновых кислот на клетки, возможно, через систему циклических нуклеотидов. Высказано предположение, что для фрагментов низкомолекулярной РНК на поверхности клеток существуют некие рецепторы, транслирующие ее эффект.

4.4 Клиническое применение аналогов естественных нуклеиновых кислот

Нуклеинат натрия. Полученные экспериментальные данные привели к созданию лекарственного аналога накапливающихся в организме нуклеиновых кислот нуклеината натрия (патент №№ 2244008) способного воспроизводить различные биологические феномены. В результате препарат с успехом применяется при лечении более 30 различных заболеваний, (В. М. Земсков и соавт., 1985, А. М. Земсков и соавт., 1994, А. М. Земсков и соавт., 1994, А. М. Земсков и соавт., 2000, А. М. Земсков и соавт., 2003, А. М. Земсков и соавт., 2008, А. М. Земсков и соавт., 2014).

С лечебной целью препараты дрожжевой РНК используются с конца прошлого столетия, и уже в первом десятилетии XX века стало известно, что они благоприятно действуют при «хронических варикозных язвах», суставном ревматизме, острых и хронических инфекционных заболеваниях, авитаминозах, нарушениях обмена веществ. Однако по неизвестной причине вскоре о РНК забыли и теперь она рекомендуется только как лейкопозитическое средство. Интерес к РНК в нашей стране снова возник в 70-х годах, главным образом после публикаций отечественных ученых.

Препараты дрожжевой РНК, главным образом нуклеинат натрия, применялись (и применяются теперь) при лечении хронических и острых инфекций с дефектом иммунной системы, заболеваний с нарушением трофики и недостаточностью плазменной РНК,

с приобретенной иммунологической недостаточностью и без нее, у психических и иных больных, В. М. Земсков и соавт., 1985. Согласно последних данных нуклеинат натрия сочетает в себе механизмы метаболита / антиоксиданта, иммуномодулятора и терапевтического средства, А. М. Земсков и соавт., 2013.

При **хроническом бронхите** под влиянием комплексного лечения выявлено улучшение общего самочувствия, уменьшение слабости, потливости, увеличение продуктивности отхождения мокроты, нормализация температуры тела. Значительно улучшалась аускультативная картина — уменьшалось количество хрипов. Бронхоскопическое исследование, проведенное у больных, показало, что воспалительные изменения стенки бронхов проходили или значительно уменьшались на 15—20-й день в группе больных, леченных НН тогда как в контрольной группе, леченной без стимулятора, эти изменения сохранялись у большинства больных до 30—40-го дня от начала лечения. Исследование функции внешнего дыхания показало более быструю нормализацию ее у больных, получавших комплексное лечение: в группе, принимавшей модулятор, на 10—15-й день у 80 % больных возросли ЖЕЛ, МВЛ, ФОБ, ООЛ, тогда как в контрольной группе наблюдалось возрастание этих показателей лишь у 25 % больных. Следует отметить, что биохимические и клинические анализы нормализовались у 80 % больных хроническим бронхитом, леченных НН, к 15—20-му дню. В контрольной группе, принимавшей антибактериальную терапию в те же сроки.

У пациентов с **острой и затяжной пневмонией** к 10—15-му дню наступало улучшение состояния, нормализовалась температура тела, замедлялась СОЭ, снижалась концентрация α - и β -глобулинов крови, исчезали хрипы, а к 20—25-му дню отмечались положительные рентгенографические изменения. Ни в одном случае не было перехода острой пневмонии в затяжную. В контрольной группе клинический эффект отмечался лишь на 20—25-й день, в 30 % случаев сформировалась затяжная пневмония.

При **затяжной пневмонией** у 15 % больных опытной группы после лечения иммуномодулятором отсутствовала нормализация температуры, СОЭ, сохранялась перибронхиальная инфиль-

трация: в контрольной группе то же наблюдалось у 30 % больных после 50—60-дневного традиционного лечения, что, по-видимому, и создало предпосылку для формирования у них затяжного процесса. Отметим, что применение НН снижало в 2 раза это осложнение.

У страдающих **хронической пневмонией** регистрировали следующие показатели клинического выздоровления: у 96 % больных из опытной группы приступы удушья прекратились через 7,3 дня (в контрольной у 89 % — через 17,8 дня); аускультативные показатели улучшились у 79 % больных через 5,4 дня (во второй группе у 67 % больных — через 17,8 дня); субъективное облегчение наступило у 97 % больных через 5,7 дня (во второй группе у 67 % больных — через 16 дней). Рентгенография показала нормализацию процесса у 98 % больных (у 75 % больных второй группы). СОЭ до лечения 16,8 мм/ч, после лечения со стимулятором — 13,5 мм/ч, $P < 0,05$; у леченных традиционно соответственно — 18,9 и 19,8 мм/ч, $P > 0,05$.

У больных так же, повышалась продуктивность отхождения мокроты с последующим ее исчезновением. У 85 % больных к 15—20-му дню лечения нуклеинатом натрия нормализовались клинические и биохимические показатели, тогда как в контроле они нормализовались в те же сроки у 20 % больных. У 70 % больных хронической пневмонией после лечения нуклеинатом натрия при спирографии отмечено нарастание ЖЕЛ, МВЛ, ФОВ, ООЛ легких. В контрольной группе эти показатели имели тенденцию к нарастанию лишь у 30 % больных к тому же сроку. Бронхоскопия подтвердила полную ремиссию заболевания после лечения нуклеинатом натрия у 68 % больных и лишь у 20 % больных, леченных традиционно, без нуклеината натрия, в те же сроки.

У больных с **инфекционной формой бронхиальной астмы** под влиянием модулятора отмечались улучшение функции внешнего дыхания, урежение приступов удушья, нормализация измененных биохимических показателей. При 6-месячном наблюдении за больными установлено, что 30 % пациентов в контроле были вынуждены повторно обращаться к гормонотерапии из-за неэффективности других лечебных средств, в то время как у больных из опытной группы гормонозависимость не развивалась.

Ревматизм. Клинический эффект был более выражен у больных, получивших комбинированное лечение, уже к 15—20-му дню. У 32 больных из 40 нормализовалась температура, уменьшились слабость, утомляемость, исчезли явления полиартралгии, усилилась звучность тонов, нормализовался пульс, электрокардиографически отмечалось улучшение метаболизма миокарда. Данные ЭКГ регистрировали исчезновение третьего тона и уменьшение интенсивности сердечных шумов. В контрольной группе, не получившей стимулятора, клинический эффект наблюдался к 30—36-му дню традиционного лечения у 14 больных из 20.

Положительная динамика биохимических показателей у получивших комбинированное лечение была следующей: достоверно снизились СОЭ, содержание сиаловых кислот, серомукоида, белковых фракций сыворотки крови — титр антистрептолизин, антигиалуронидазы, исчезла внутрикожная реакция на стрептококковый аллерген, СРВ; повысилось содержание общего белка крови и количество альбуминов. У больных, леченных традиционно, возросло содержание альбуминов, снизилось количество β -фракций сывороточных белков, СРВ; остальные показатели остались без изменения, нормализация их не наступила.

Хронический пиелонефрит. У 16 из 20 больных *опытной группы*, получившей модулятор к 15—18-му дню лечения нормализовалась температура тела, исчезли боли в области почек, уменьшилась слабость, мочеиспускания стали редкими и безболезненными. Отмечено достоверное снижение СОЭ ($17,5 \pm 1,9$ мм/ч) и концентрации серомукоидов ($242 \pm 18,6$ ммоль/л), СРП регистрировался лишь у 20 % больных, уменьшилось содержание сиаловых кислот (677 ± 35 мг/л), в моче белка ($0,0264 \pm 0,0037$ г/л), эритроцитов и гиалиновых цилиндров (соответственно у 20 и 0 % больных). У 4 из 20 больных опытной группы на фоне удовлетворительного самочувствия и исчезновения клинических проявлений сохранились ускоренное СОЭ, сдвиг белковых фракций крови, белок в моче.

Иная картина отмечалась у пациентов контрольной группы. Улучшение их самочувствия и нормализация клинико-лабораторных показателей наступили лишь на 28—30-й день: СОЭ — $20,3 \pm 3,2$ мм/ч (было $22,9 \pm 3,7$); содержание сиаловых

кислот — $723 \pm 46,4$ мг/л (было $737 \pm 46,5$) и серомукоида — $287 - 123,2$ ммоль/л (было $300 \pm 30,2$) недостоверно снизилось, концентрация общего белка крови увеличилась — $68,2 \pm 1,8$ г/л (было $65,6 \pm 1,9$); β -глобулин составил $19,1 \pm 0,9$ г/л (было $20,3 \pm 0,9$), процент больных с эритроцитурией уменьшился лишь до 20 (было 30 %), цилиндрурия исчезла у всех (была у 30 % больных)

Рожа. У больных с выраженными трофическими расстройствами тканей (изъязвления) при назначении НН заметно улучшалось течение репаративно-регенеративных процессов. Кроме того, стимулировался лейкопоэз, что делает показанным применение их у больных с пониженной лейкоцитарной реакцией в крови. Побочные явления не отмечались.

Проводимая терапия определенным образом отразилась на содержании нуклеиновой кислоты в периферической крови, определяемой спектрофотометрическим методом. В период пенициллинотерапии (на 4—5-й день) повышенное в первые дни заболевания содержание нуклеиновой кислоты крови (суммарно $181,8 \pm 6,19$ мг %) достоверно снижалось до $138,5 \pm 4,29$ мг %. Через один-два дня после отмены пенициллина уровень нуклеиновой кислоты вновь повысился ($161,2 \pm 5,06$ мг %) и постепенно нормализовался (у здоровых людей $133,2 \pm 2,3$ мг %) к моменту полного выздоровления ($127,0 \pm 2,62$ мг %, $P < 0,001$). Во время комбинированной терапии уровень нуклеиновой кислоты крови не только не снижался, но и у больных, получавших нуклеиновую кислоту ($190 \pm 3,39$ мг %, $P < 0,05$), находился выше первоначального — $\pm 3,16$ мг %. В дальнейшем к моменту выписки количество нуклеиновой кислоты у этих больных снижалось ($137,0 \pm 2,52 - 138,3 \pm 2,78$ мг %) до нормы.

Вирусный гепатит. У леченных нуклеинатом натрия, витаминами и глюкозой, наблюдали следующую динамику заболевания: желтушный период сократился на $5,4 \pm 0,2$ дня, наступление билирубинового криза — на $4,4 \pm 0,14$ дня раньше, чем в контроле, сокращение продолжительности симптомов интоксикации на $3,5 \pm 0,1$ дня, нормализация размеров печени — на $5,6 \pm 0,3$ дня, число койко-дней — на 3,4 дня. Аллергических реакций на нуклеинат натрия ни в одном случае не было.

Нормализация уровня билирубина у основной группы больных происходила на $5,2 \pm 0,3$ дня раньше, чем в контроле, исчезновение гиперферментемии — на $6,5 \pm 0,4$ дня раньше, отмечалась тенденция к нормализации белков сыворотки крови, особенно альбуминов. Нормализовалось общее количество миелокариоцитов — $50,6 \pm 1,8$, клеток миелоидного ряда — $21,7 \pm 0,8$ (в контроле соответственно $42,5 \pm 1,1$ и $17 \pm 0,7$, $P < 0,05$), достоверно повысилась концентрация в сыворотке крови свободных нуклеотидов: $8,4 \pm 0,4$ мг % в опыте и $4 \pm 0,3$ мг % ($P < 0,01$) в контроле. Увеличилась также фагоцитарная активность лейкоцитов крови. У 60 % больных под влиянием нуклеината натрия возросло количество лейкоцитов до $10,4 \pm 0,2$ — 10 при исходном уровне $3,9 \pm 0,07$ — $10'$ ($P < 0,01$). В формуле крови имелся нейтрофилез (66—72 %), у 15 больных появились метамеллоциты, у 1 / 3 больных повысилось количество палочкоядерных нейтрофилов (6—18 %). После отмены НН число лейкоцитов к моменту выписки снижалось до $5,1 \pm 0,15 \cdot 10^6$ в 1 мкл крови. Кровяно-клеточный показатель у лиц основной группы $1,9 \pm 0,08$, в контроле — $1,2 \pm 0,07$ ($P < 0,05$).

Герпетические кератиты. Эффект излечения наблюдали у 52 больных (82,5 %), отсутствие положительных результатов — у 11 больных (17,5 %). Однако при применении комплексной терапии у большинства наступило выздоровление. Излечение при использовании нуклеината натрия сопровождалось уменьшением раздражения глаз, дефекты роговой оболочки начинали эпителизоваться со 2—5 дня, полное заживление происходило у части больных на 3—10-й дни, а рассасывание инфильтратов у большинства пациентов начиналось со 2—7-го дня. На 21 глазу наблюдали временное или стойкое обострение процесса. Оно начиналось в сроки от 4-го до 10-го дня с начала лечения, иногда раньше (2—3-й день) или позже — на 16—30-й день. Однократное обострение отмечали на 11 глазах, 2—4-кратное на 10 глазах. У 10 больных оно ликвидировалось без дополнительного лечения, у остальных 11 — после терапии антибиотиками, сульфаниламидами, витаминами, новокаиновыми блокадами, β -глобулином, ДНК-азой. Острота зрения к концу лечения повысилась на 50 глазах (88,9 %), не изменилась на 5 (7,9 %), ухудшилась на 2 (3,2 %). Рецидивы лечения зарегистри-

стрированы у 3 больных из 60 (5 %) в сроки от 5 до 9 месяцев после окончания лечения.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Введение в комплекс традиционных лекарственных средств нуклеината натрия резко повышает эффективность излечения, рубцевания язв, вызывает нивелирование иммунологической недостаточности, нуклеинового обмена, концентрации 17-оксикортикостероидов, цАМФ. Нуклеинат натрия давали больным орально по 1,5—3 г в день в 3—4 приема после еды 20—40 дней подряд. Процент и сроки полного рубцевания язв в группе больных, леченных традиционно и НН (0,5 г в 4 приема 30—40 дней), оказались следующими:

— у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, леченных традиционно, 31,4 % язв зарубцевалось в течение месяца, 65,6 % — в течение двух месяцев;

— у леченных комплексно совместно с нуклеинатом натрия — 56,66 и 92,85 % соответственно;

— у больных язвой желудка при традиционном лечении — 30 и 58,6 %, у леченных комплексно — 66,6 и 96,29 %;

— у страдающих пептической язвой анастомоза после традиционного лечения — 18,18 и 40 %, у получавших нуклеинат натрия — 50 и 87,5 %.

Приведенные данные свидетельствуют, что комплексная совместно с нуклеинатом натрия терапия дает результаты, превосходящие результаты традиционного лечения в 2 раза и более. Выздоровление было полным по клиническим, рентгенологическим, лабораторно-клиническим, биохимическим и иным показателям. Значительно улучшились или нормализовались иммунологические показатели, показатели уровня РНК, 17-оксикортикостероидов и цАМФ. Достигнутые результаты удерживались 9—12 месяцев.

Трофические язвы голени. Критериями излечения были эпителизация язв, рентгенография в сравнении с рентгенографией здоровой голени, гистологическая картина краев и дна язвы. Определяли также показатели пропердина лизоцима, /β-лизинов, проводили лабораторно-клинические исследования. Полное клиническое выздоровление наступило у 78 больных (95,1 %), уменьшение площади язв — у 2 больных (2,45 %), лечение оказалось неэффективным

у 2 больных (2,45 %). Заживление сопровождалось уменьшением воспаления, отека, очищением язвы, эпителизацией поверхности. Местное применение нуклеиновой мази стимулировало рост грануляционной ткани. Средняя продолжительность лечения составила от 17 до 35 койко-дней. Период ремиссии продолжался от 6 месяцев до 2,5 лет у 69 больных. Рецидивы отмечены у 9 больных, остальные 4 человека чувствовали себя вполне удовлетворительно, большинство вернулись к прежней работе. Рецидивы наблюдались у больных с недостаточностью венозного кровообращения, у имевших травматические и ожоговые язвы рецидивов не было.

Парадонтоз. В процессе лечения всем больным удаляли под- и наддесневые отложения, проводили кюретаж патологических карманов, промывание их под давлением фурацилином, вакуум- и гидротерапию. Результаты лечения оценивали пробами Кулаженко, Шиллера, изменением глубины десневых карманов, рентгенографией альвеолярных отростков. У 17 больных изучали концентрацию пропердина и лизоцима. 30 больных получали нуклеинат натрия внутрь по 1—1,5 г в два приема или сразу одномоментно всю суточную дозу на протяжении 10—14 дней.

Местное лечение оказалось недостаточно эффективным, и рекомендовать его в широкую практику нецелесообразно. Однако объективно и субъективно у этих больных наблюдали улучшение, ткани десен становились менее отечными, синюшными и кровоточивыми. После проведенного лечения пробы Кулаженко и Шиллера были отрицательными, субъективно исчезло чувство зуда, парестезии, притупилась боль. В ряде случаев препарат показал слабое прижигающее местное действие, и его целесообразно использовать при наличии в зубодесневых карманах обильных грануляций. Однако по сравнению с результатами лечения контрольной группы больных, получавших традиционную терапию, местное лечение нуклеинатом натрия преимущества не дало.

Иные результаты получены при применении препарата внутрь. У 46 человек процесс стабилизировался, у 25 имело место значительное улучшение. У 46 больных после лечения рецидивы заболевания не наблюдались 2 года (срок наблюдения), у отдельных больных даже 4 года.

Во всех случаях у леченных препаратом внутрь гиперемия, кровоточивость, синюшность десен исчезли, зубодесневые карманы уменьшились в 2—3 раза, данные пробы Кулаженко показали возросшую в 4 раза стойкость капилляров, проба Шиллера, положительная или резко положительная до лечения у всех больных, после терапии получила отрицательные оценки у большинства из них. На рентгенограммах через 3—6 месяцев после лечения определялось прекращение резорбции кости, уплотнение костной структуры альвеолярных отростков.

У 15 больных проведены два курса лечения с интервалом в 4—5 месяцев. Ко времени осмотра у них наблюдалась стабилизация процессов.

Шизофрения. Учет динамических проявлений клиники в опытной и контрольной (получавших и не получавших РНК) группах проводили по шкале Малада — Сандса в модификации М. М. Кабанова, Л. К. Багатской, К. В. Ко рабельникова.

Терапия одним НН без нейролептиков прослежена у 17 больных непрерывно-прогредиентной формой болезни на протяжении 6—7 недель. Двигательная заторможенность у них ослаблялась, они становились подвижными, в ряде случаев излишне подвижными и беспокойными, проявляли активность, общительность. Бредовые идеи существенных изменений не претерпевали, а на 3—4-й неделе активизировались. Пришлось применять нейролептики. Из 17 больных 4 были выписаны из стационара в хорошем состоянии, одна больная пребывала в таком состоянии 1,5 года, другая — 6 месяцев, 1 больной через месяц после выписки вернулся в клинику для дополнительного лечения.

У 41 больного с той же формой шизофрении, лечившихся нуклеином натрия и психотропными средствами, показатели излечения были лучшими. В частности, уже со 2—3-й недели лечения наблюдалась достоверная по сравнению с контролем положительная динамика признаков «внешний вид», «двигательная заторможенность», «общительность», «мышление», «характер аффекта», «труд», «реакция на окружающее». Хороший клинический эффект у получивших РНК и нейролептики был у 19,5 % больных, удовлетворительный — у 63,4 %. В контроле такого результата не было.

Сравнение ремиссии: у опытных больных хорошие ремиссии были в 19,5 % случаев, в контроле их не было; удовлетворительные — в 63,4 и 33 % случаев, отсутствие ремиссии — в 17,1 и 67 % случаев соответственно.

Длительность ремиссии в опыте и контроле: до 1 месяца — 5 и 4; 1—6 месяцев — 16 и 3; 7—12 месяцев — 10 и 0; более 12 месяцев — 3 и 0; отсутствие ремиссии — 7 и 14.

Нарушение речи и психики при детских церебральных параличах. Под наблюдением находились 103 ребенка в возрасте 3—14 лет, лечившихся в стационаре диспансера 6—10 месяцев и распределенных на три группы.

В первую группу вошли 38 больных детей с пониженной двигательной и психической активностью, пассивные, с очень слабыми познавательными интересами или вовсе без них, с почти полным отсутствием ориентировочной исследовательской деятельности. У них были нарушены пространственные представления, у части имелся дефект фонематического слуха, что отразилось на структуре речевого развития. Зная буквы, 60 % больных затруднялись прочесть даже короткие слова; у 72 % были нарушены счетные операции, возможности обобщений и дифференцировки. Вторую группу детей (15 человек) характеризовали повышенная подвижность, легкая возбудимость, агрессивность, отсутствие познавательных интересов. Внимание этих детей невозможно было фиксировать даже на несколько минут. Третья группа включала 50 детей со спастической дишюгией и гиперкинетической формой церебрального паралича. Речь у них в той или иной степени была развита, хотя имела место дизартрия, познавательная деятельность и ориентация в окружающей среде снижены, но неглубоко, дефектов памяти почти не было. Дети могли ненадолго сосредоточиться на задании. У многих были нарушены пространственные представления, фонематический слух. Дети овладевали начальными элементами грамоты.

Всем больным назначали дрожжевую РНК в дозах: детям от 3 до 7 лет по 0,1 г 2 раза в день, от 7 до 14 лет по 0,15 г 2 раза в день в сочетании с АТФ (последний усиливает действие РНК). Общая продолжительность лечения составляла не менее 3 месяцев.

В результате у детей первой группы значительно возросла ориентировочно-исследовательская деятельность, уменьшился негативизм, заметно усилилось внимание, зрительное и психическое сосредоточие, краткосрочная память, появились примитивные счетные операции. Однако ни у одного ребенка обучение оказалось невозможным. У детей второй группы применение РНК дало незначительный эффект, но все же у них нормализовалось поведение, деятельность стала более целенаправленной и продуктивной, появились активное внимание, способность к осмысливанию, запоминанию, увеличилась краткосрочная и долгосрочная память. У больных третьей группы заметно повысилась способность к обучению, отчетливо нормализовались пространственные представления, увеличилась краткосрочная и долгосрочная память.

Вторичная задержка психического развития детей и подростков. У многих больных этой категории наблюдают нарушение функции теменно-затылочной области коры головного мозга. Клинически это проявляется в недостаточности пространственной ориентировки, нечетком представлении схемы тела, в конструктивной апраксии, оптико-пространственной аграфии, нарушении счета, слабом усвоении и понимании логическо-грамматических оборотов, дизартрии, в эмоциональной возбудимости, лабильности, сензитивности, пугливости со склонностью к страху. Именно с такой патологией были отобраны и подвергнуты терапии 200 детей в возрасте от 6 до 14 лет, из них 60 детей с осложненной олигофренией в степени легкой и умеренной лабильности, 120 — с задержкой психического развития, 20 — с нормальным интеллектом или близким к нему.

Все больные получали различные медикаменты и дрожжевую РНК по схеме:

- 2 недели до поступления в стационар и 2 недели в стационаре — седативные препараты триоксазин, седуксен;
- 25 инъекций церебролизина и столько же пирогенала поочередно;
- 3 месяца РНК (в течение последнего месяца дополнительно еще инъекции АТФ) в дозах 0,1 г 2 раза в день для детей 6—8 лет и 0,15 г 2 раза в день для детей и подростков 8—14 лет. Через 2—3 месяца курс лечения повторяли.

Результаты оказались следующими:

— у 68 детей — увеличение запаса сведений и представлений;
— у 72 детей — оживление психической и у 55 — речевой деятельности;

— у 49 детей — улучшение обучаемости;

— у 39 детей отчетливых изменений не было. У детей-олигофренов школьного возраста улучшились обучаемость, запоминаемость, переключаемость с одного вида занятий на другой. Наибольший эффект лечения наблюдали в группе детей с задержанным психическим развитием.

Хронический травматический одонтогенный остеомиелит челюсти. В комплексное лечение больных хроническим остеомиелитом включили нуклеинат натрия в средней дозировке 0,015—0,075 г детям, взрослым по 0,1—0,2 г 3 раза в день в течение 14 дней, от 1 до 3 курсов с интервалом в 1—2 недели. Из 6 детей с одонтогенным остеомиелитом секвестрэктомия была проведена только у 1 ребенка. У 5 детей, несмотря на большую зону поражения нижней челюсти, под действием лечения процесс ограничился, мелкие секвестры вышли через свищевой ход, наступило выздоровление. У 7 больных также процесс ограничился, у 5 проведена секвестрэктомия, состоящая в секвестрировании небольших участков костной ткани. У больных травматическим остеомиелитом челюстей в 18 случаях проведена секвестрэктомия; при использовании нуклеината натрия отторжение секвестров наступало быстрее на 1,5—2 недели, в то время как у больных, не получавших препарат, отделение секвестров длилось 3—4 недели.

Деринат высокомолекулярный дезоксирибонуклеинат, полученный из живого сырья, с молекулярной массой — 270—500 кДа. Оказывает выраженное иммуностропное действие на Т- и В- звенья иммунной системы, активизируя противовирусный, противогрибковый и противомикробный иммунитет. Стимулирует процессы репарации и регенерации в органах и тканях, модулирует гемопоэз (способствует нормализацию числа таких форменных элементов крови, как лейкоциты, гранулоциты, фагоциты, лимфоциты, тромбоциты). Показания к применению дерината — ОРВИ, риниты, гаймориты, фронтиты, облитерирующие заболевания нижних ко-

нечностей, трофические язвы, длительно незаживающие и инфицированные раны (в том числе при диабете), гангрены, ожоги, отморожения, нарушения слизистой полости рта, носа, влагалища, прямой кишки, геморрой, в пластической хирургии для обработки поверхности кожного или фасциального трансплантата до пересадки, а также после пересадки при опасности отторжения. Деринат применяют в различных формах, как в каплях, так и в инъекциях. Например, капли в нос назначают детям и взрослым с одинаковой периодичностью. Для профилактики ОРВИ закапывают в нос по 2—3 капли в каждую ноздрю 2—4 раза в день. При начавшемся заболевании препарат закапывают в нос каждый час по 3—5 капли в каждую ноздрю. При заболеваниях слизистой полости рта производят полоскания 4—6 раз в сутки. При хронических воспалительных заболеваниях и нарушениях слизистой в гинекологической практике препарат вводят во влагалище на тампонах. В прямую кишку — в виде микроклизм по 10—40 мл. Продолжительность курса лечения 4—10 дней. Вводится глубоко внутримышечно по 5 мл 5 раз с интервалом в два дня.

Изопринозин (инозиплекс, гроприносин, инозин, пранобекс) — модулятор основных звеньев иммунитета, противовирусной, противобактериальной реактивности. Применяют внутрь взрослым и детям по 50 мг/кг массы (в сутки) в 3—4 приема, 5—7 дней подряд. В острый период инфекции до 100 мг/кг в сутки на 3—4 приема, 5 суток

Оксиметацин — синтетическое производное пиримидинов, применяется у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Прием препарата способствует образованию иммунных глобулинов класса А (его секреторного производного) с накоплением в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, с уменьшением в ней концентрации иммунных глобулинов других классов. Применяют по 1 таблетке 3 раза в день в течении 20 суток.

Пиримидиновые производные (пентоксил, метилурацил) — синтетические иммуномодуляторы с широким спектром действия. Усиливают иммунитет на вакцины, образование интерферона, потенцируют Т-лимфоидное и фагоцитарное звенья иммунитета, обладают противовоспалительным, противоаллергическим действием.

Стимулируют лейко-, эритропоз, регенерацию тканей, потенцируют эффекты антибиотиков и сульфаниламидов. Побочные эффекты не выражены. Возможна аллергизация и непереносимость. Применяют через рот по 1 таблетке (0,5г) три раза в день до 1 месяца и более.

Полидан — натрия нуклеоспермат — смесь натриевых солей ДНК и РНК из спермы осетровых рыб. Используется для профилактики и лечения лейкопений, агранулоцитоза, злокачественных новообразований, при химиотерапии. Побочные эффекты — лихорадка, болезненность в месте инъекции. Вводится парентерально, суточная доза 10 мг 1,5 % раствора, курсовая — 150 мг, вводить в течение 3—10 дней.

Полудан — синтетический полинуклеотид поли А: поли У, является интерфероногеном, выпускается в ампулах по 200 мкг (100МЕ). Вводится внутривенно по 30 мг / неделю, 6 недель. Применяется при вирусных поражениях.

II Метаболические механизмы регуляции иммунологического гомеостаза

Глава 5 Иммуно-метаболические расстройства при различных заболеваниях

5.1 Иммуно-метаболические расстройства при неспецифических воспалительных заболеваниях легких

Иммунологические расстройства. При обструктивных заболеваниях органов дыхания расстройства иммунных механизмов являются одним из факторов, влияющих на развитие и исход воспалительных процессов. Защита организма от микроорганизмов, а также различных антигенов обуславливается комплексом неспецифических и специфических защитных реакций. Это — мукоцилиарный аппарат, реализующий защиту за счет протеолитических ферментов (лизоцима, лактоферрина, трансферрина, α_1 -антитрипсина). В тесном контакте с ним действуют альвеолярные макрофаги, которые не только фагоцитируют и переваривают микроорганизмы — бактерии, грибы, вирусы, но и являются продуцентами фермента лизоцима, интерферона, секретируют регуляторы — простагландины, высвобождают различные медиаторы, в частности, фактор хемотаксиса нейтрофилов, индукторы образования в костном мозге гранулоцитов, моноцитов, активатор тромбоцитов. Огромная роль в местной защите принадлежит иммунным белкам. В основном это иммунные глобулины классов G, A, и E, концентрация IgM незначительна (Р. В. Петров, 1987, В. М. Земсков и соавт., 1995, А. М. Земсков и соавт., 1997, 2000, 2013, 2016, В. И. Болотских, 2007).

Несмотря на неспецифичность распространенных методов оценки иммунного статуса, анализ результатов обследования боль-

ших групп больных с использованием коэффициента диагностической ценности позволяет отобрать ведущие маркерные показатели — формулы расстройств иммунной системы (ФРИС) при заболеваниях легких.

Установлены особенности реагирования иммунной системы в зависимости от клинической формы заболевания. Так, при острой пневмонии у пациентов ФРИС свидетельствовала уменьшение количества Т-клеток и гиперпродукцию IgM и IgA 1—2 степени. При затяжной пневмонии в процесс вовлекается уже содержание В-лимфоцитов, при хронической — степень дефицита Т-клеток становится предельной. При хроническом бронхите недостаточность уровня Т- и В-клеток имеет вторую степень. При инфекционно-зависимой бронхиальной астме характер иммунных нарушений такой же, как и при хроническом бронхите, однако дефицит количества Т-лимфоцитов возрастает. Кортикозависимая бронхиальная астма способствует снижению уровня Т-клеток и IgA третьей степени, В-лимфоцитов — второй, что является наиболее выраженными нарушениями иммунного статуса. При инфекционных гнойных деструкциях легких происходит предельное падение числа Т- и В-клеток и угнетение образования IgA- второй степени. Иначе говоря, прогрессирование хронизации патологического процесса в легких способствует увеличению степени иммунных расстройств.

Биохимические расстройства. В бронхолегочной системе существует многокомпонентная система защиты от инфекции, обусловленная в том числе и различными биохимическими факторами, тесно связанными с уровнем метаболизма организма вообще. Так, в последнее время привлекает внимание состояние антипротеазной активности сыворотки крови, лаважной жидкости бронхов и бронхиальных смывов. Протеиновые комплексы альвеолярных структур обычно связаны с сурфактантной системой, которая является белково-углеводно-липидным комплексом и обуславливает регуляцию натяжения альвеолярной поверхности. Альвеолярные эпителиальные протеины содержат несурфактантные молекулы, участвующие в воспалительных и иммунных реакциях, они могут синтезироваться местно или трансудироваться из сыворотки крови. Вообще принято считать, что все протеины, представ-

ленные в сыворотке крови, свободно проходят в эпителиальную поверхность альвеол, тогда как альвеолярные структуры проницаемы только для белков с малой молекулярной массой и непроницаемы — с большой (В. П. Сильвестров, А. В. Никитин, 1991). Поэтому в норме там обнаруживаются белки с молекулярной массой менее 150 кДа. Альвеолярные структуры защищают легкие против протеолитических атак микроорганизмов с помощью большого количества антипротеаз: альфа₁ — антипротеиназы тормозящей действие нейтрофильной эластазы, химотрипсина, специфических протеиназ, блокирующих протеаз гранулоцитов, липидов, жирных кислот и т. д. Концентрация указанных биологически активных соединений тесно связана с их содержанием в сыворотке крови. При формировании бронхолегочной патологии наблюдаются определенные расстройства этих систем, что вносит свой вклад в патогенез заболевания и, как правило, не устраняется традиционными методами лечения.

Изменения белковых фракций крови и бронхоальвеолярного лаважа, В. П. Сильвестров, А. В. Никитин, 1991). Затяжная пневмония, как показали исследования белкового спектра крови методом гельфильтрации, сопровождается достоверным снижением содержания 3-й фракции, содержащей альбумины, альфа-гликопротеины, трансферрины и некоторые другие малоподвижные белки. Первая и вторая фракции, состоящие из соответственно альфа- и бета-глобулинов, липопротеидов и гамма-глобулинов, проявляли тенденцию к увеличению. Оценка белковой формулы крови методом электрофореза на бумаге выявила менее значимые результаты. Отмечалось лишь снижение уровня альбуминов, некоторое возрастание концентрации альфа-глобулинов, бета- и гамма-глобулинов (В. М. Провоторов, Т. П. Должикова, 1980). Наконец, использование диск-электрофореза в полиакриламидном геле для анализа сыворотки крови больных пневмонией в периоде обострения выявило достоверное уменьшение в белковом спектре крови площади II зоны, содержащей мелкодисперсные белки и альбумины, увеличение площади III зоны, включающей в основном альфа₁- и альфа₂-глобулины, то же — IV — трансферринов (бета-глобулины) и VI — быстрых иммунных глобулинов А, Г, М. Увеличилась

также VII зона (альфа₂-макроглобулины) и VIII (бета-липопротеиды). Однако, у 50 % больных таких изменений не обнаруживалось (В. М. Провоторов, А. В. Никитин, 1987). Нормализация белковой формулы сыворотки крови происходила весьма замедленно, не ранее 3—4 месяцев после выписки больных из стационара, при рентгенологическом — через 6—8 месяцев, при клиническом — от 6—8 до 12 месяцев от момента выздоровления. Уже упоминалось, что через неизменённые бронхоальвеолярные структуры проходят лишь белки с низкой молекулярной массой. Поэтому богатый спектр их в легких свидетельствует о повреждении мембран в результате воспалительного процесса. Поэтому В. М. Провоторов и А. В. Никитин, (1987) у здоровых лиц в бронхоальвеолярном лаваже обнаружили лишь альбумины. Диск-электрофорез выявил в исследуемом материале у лиц, страдающих тяжелым хроническим бронхитом, широкий спектр белков. У пациентов с более легким течением заболевания не обнаруживались фракции быстрых альфа₂-глобулинов, альфа₂-макроглобулинов. Реже обнаруживались церулоплазмин, гамма-глобулины. В целом в лаважной жидкости наблюдалось снижение уровня бета- и альфа-глобулинов, медленных глобулинов и увеличение концентрации трансферринов. Базовое лечение пациентов обусловило достоверное снижение количества альфа₂-глобулинов, но сохранило избыточную концентрацию церулоплазминов.

Таким образом, воспалительный процесс в легочной ткани обуславливает существенные изменения в белковом спектре сыворотки крови и бронхоальвеолярного лаважа, который сводится к падению уровня альбумина, возрастанию содержания альфа-, бета-, гамма-глобулинов, накоплению в бронхоальвеолярном содержимом различных белков. Указанные изменения оказываются достаточно стойкими и устраняются через многие месяцы после выписки пациента из клиники.

Нарушения липидного и жирнокислотного состава трахеобронхиального содержимого. В. И. Бузуртановым, (1996) проведены исследования липидного и жирнокислотного состава содержимого трахеи и бронхов при анализировании конденсата выдыхаемого воздуха — экспирата и бронхоальвеолярного смывау 220 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с остро текущей очаго-

вой пневмонией и затяжным воспалением легких с дополнительной оценкой состояния иммунного статуса тестами 1—2 уровней. Обнаружены выраженные изменения процентного содержания стеариновой С18:0 и олеиновой С18:1 кислот, для большей информативности объединенных в единый показатель С18:0 + С18:1. В остром периоде заболевания эти показатели снижались, особенно существенно при затяжной пневмонии. При рассмотрении количественного состава фракций других жирных кислот отмечалось достоверное увеличение линолевой С18:2, гамма-линолевой кислоты С18:3, арахидоновой кислоты С20:4. Во всех случаях более существенно у пациентов с затяжной пневмонией. При обычном течении воспалительного процесса в разгаре заболевания у больных отмечалось уменьшение количества фосфолипидов в сравнении с контролем на стороне поражения. Содержание эфиров холестерина в бронхоальвеолярном смыве на стороне поражения было повышенным по сравнению с неповрежденными участками легкого. Отмечалось также достоверное увеличение уровня холестерина. При этом содержание фракций дитриглицеридов и свободных жирных кислот не изменялось. При затяжном течении воспалительного заболевания количественные изменения липидного состава бронхоальвеолярного смыва носили более выраженный характер, что выразилось в увеличении уровня эфиров холестерина, снижении — фосфолипидов, возрастании холестериновой фракции. В ходе исследования количественного состава фракций экспирата показано некоторое повышение содержания эфиров холестерина с тенденцией к увеличению содержания свободных жирных кислот.

Таким образом, при наличии воспалительного процесса в ткани легкого в липидном составе бронхоальвеолярного содержимого происходят однонаправленные сдвиги, характеризующиеся нарастанием уровня полиненасыщенных жирных кислот и понижением содержания более сатурированных кислот на всех стадиях заболевания. Указанные изменения при затяжном течении пневмонии носили более выраженный характер, что имеет диагностико-патогенетическое значение. Традиционная терапия способствует определенной тенденции к нормализации указанных расстройств,

однако при затяжном течении воспаления легких эта динамика была менее существенна.

Расстройства обмена нуклеиновых кислот. Формирование иммунных расстройств при бронхиальной обструктивной патологии тесно связано или обусловлено нарушениями в обмене нуклеиновых кислот и прежде всего РНК. Так, Н. М. Сосенкова и соавт. (1972) сообщают, что при хронической пневмонии с абсцедированием и инфекционно — аллергической бронхиальной астме повышается содержание в сыворотке крови ДНК, а по мере стихания воспалительных процессов и нормализации клинико-рентгенологических показателей количество дезоксирибонуклеотидов снижается до уровня нормы. Сходные результаты получены Л. С. Поддубной (1977) и Г. А. Белоблоцким, (1980), показавшими, что у больных с неспецифическим воспалением легких в стадии обострения повышается содержание ДНК — $18,68 \pm 0,78$ мг %, РНК- $3,92 \pm 0,32$ мг % и недифференцированных нуклеотидов — $11,32 \pm 0,6$ мг %. В процессе лечения указанные показатели закономерно снижались, но к значениям здоровых людей из группы сравнения не приближались. В. М. Тыркасова, (1977) обнаружила у пациентов с острой пневмонией повышение содержания в сыворотке крови недифференцированных нуклеотидов и РНК. В случаях хронизации основного патологического процесса концентрация РНК прогрессивно возрастала. В 1974 году Н. М. Сосенкова подтвердила свои прежние данные о завышении концентрации плазменной ДНК и РНК при бронхиальной астме и хронической пневмонии, но дополнила их обнаружением коррелятивной связи между уровнем ДНК с рутинными лабораторными показателями — СОЭ, С-реактивным белком, лейкоцитами, данными рентгенологического обследования и т. д. При этом в стадии ремиссии она наблюдала не уменьшение, а увеличение содержания РНК. О. М. Колтаковская, Н. Н. Редькина, (1977) обнаружили при бронхиальной астме у детей завышение количества плазменной ДНК и снижение — РНК. После эффективного лечения соответственно улучшению клинического состояния больных содержание ДНК прогрессивно снижалось, а РНК — повышалось. Авторы полагают, что неизбежная при бронхиальной астме гипоксия ведет к метаболическим нару-

шениям «ДНК-РНК-белок», дефициту синтеза белковых структур и, как следствие этого, к итоговым расстройствам синтеза РНК и ДНК. Эти предположения совпадают с фактом повышения выделения с мочой гуанина, урацила, цитидина и тимина в периоде приступов удушья при бронхиальной астме у детей (А. А. Титаев, И. И. Байболк, 1971). Л. Н. Кострюкова, (1975) показала, что при острой пневмонии у недоношенных детей отмечается резкое снижение содержания РНК в крови соответственно тяжести патологического процесса. При этом дефицит нуклеиновых кислот был прямо связан с подавленной реактивностью ребенка и достоверно устранялся в процессе лечения и выздоровления. Содержание нуклеиновых кислот в сыворотке крови тесно связано с состоянием их обмена в лимфоцитах периферической крови. Н. С. Смирнова и соавт. (1977) показали увеличение концентрации ДНК в лимфоцитах при бронхиальной астме и хронической пневмонии. При тяжелой стадии процесса наблюдалось увеличение содержания РНК в 32 % лимфоцитов, при средней — в 14 %, при легкой — в 0 %. В фазе ремиссии происходило уменьшение процента лимфоидных клеток с повышенным количеством РНК до уровня нормы. С другой стороны, Л. Н. Кострюкова, (1975) сообщает о снижении синтеза РНК в лимфоцитах крови при острых пневмониях. По нашим данным (В. П. Сильвестров и соавт., 1981) у больных с хронической пневмонией, осложненной бронхиальной астмой, в периоде обострения в крови было снижено содержание кислоторастворимых ($11,05 \pm 1,4$ мг %) и кислотонерастворимых ($15,4 \pm 4,3$ мг %) нуклеотидов РНК и уменьшение включения ^3H -тимидина в лимфоциты периферической крови. Это в определенной мере можно трактовать, как расстройство нуклеинового обмена. Традиционная терапия нормализации указанных показателей не вызывала. Нормализация содержания РНК в плазме оказалась связанной с выраженностью клинической ремиссии. У тех больных, у которых после лечения не восстанавливалось количество рибонуклеотидов, явного выздоровления не было и отмечалось хронизация процессов. Для предположения о патогенетической роли РНК при развитии бронхолегочных заболеваний есть и некоторое математическое обоснование. Так, между содержанием плазменной РНК и нуле-

вых лимфоцитов у больных бронхиальной астмой и хронической пневмонией нами (А. М. Земсков и соавт., 1999) была обнаружена достоверная обратная коррелятивная связь. Если учесть, что в популяции нулевых клеток содержатся незрелые предшественники Т- и В-лимфоцитов, то вполне логичным является допущение, что РНК может быть одним из факторов, лимитирующих их созревание. Если это так, то лечебное применение препаратов экзогенной РНК, а, возможно, и ДНК, является патогенетическим методом устранения вторичной иммунной недостаточности при неспецифических заболеваниях легких и фактором излечения болезни. Интересным является также то, что и у здоровых людей с нормальным нуклеиновым обменом и с ненарушенным иммунным статусом достоверные коррелятивные связи между плазменными рибонуклеотидами, нулевыми клетками и другими иммунными показателями не обнаруживаются. Однако указанным обменные нарушения при заболеваниях легких не ограничиваются.

Расстройства перекисного окисления липидов. Установлено, что у больных хроническими заболеваниями легких обнаруживается угнетение антиоксидантной системы на фоне активации окисления липидов и белков (свободнорадикальное окисление липидов и белков — СРО) (Н. С. Мохнаткина, 1985; Н. И. Шклярова, 1990). В исследованиях И. В. Чесноковой (1991) и Е. В. Зиземской, (1995) активность СРО оценивали по уровню продуктов этого процесса: гидроперекисей липидов (ГП), промежуточных компонентов — диеновых конъюгатов (ДК), а также малонового диальдегида (МДА) и молекул средней массы (МСМ), являющихся косвенным индуктором активности СРО и иммуноагрессивных реакций. Состояние антиоксидантной защиты (АОЗ) оценивалось содержанием супероксиддисмутазы (СОД), активностью глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО) в эритроцитах. Оказалось, что указанные обменные нарушения зависят от формы заболевания, тяжести и частоты обострений. Так, у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом с обострениями не более 3 раз в год отмечается умеренная активация СРО с компенсаторным увеличением СОД. У больных с более тяжелым течением бронхита сдвиги в системе СРО-АОЗ становятся более существенными. Концентрация МДА

возрастает с $3,85 \pm 0,39$ до $7,89 \pm 0,47$ ммоль/л, ГП соответственно с $1,78 \pm 0,12$ усл.ед. до $3,59 \pm 0,21$, МСМ — с $0,21 \pm 0,031$ усл.ед. до $0,328 \pm 0,024$. Активность СОД угнетена до $130,28 \pm 16,19$ усл.ед., в меньшей степени был снижен уровень ГР и ГПО, что, по-видимому, обусловлено истощением резервов антиоксидантной системы. Активация процессов СРО косвенно приводит к увеличению уровня холестерина в сыворотке крови (В. К. Серкова и соавт., 1987). При хроническом бронхите наблюдаются умеренные изменения липидного обмена, проявляющиеся увеличением содержания бета-липопротеидов и гиперхолестеринемией. У больных хроническим не-обструктивным бронхитом отмечается выраженная гиперлипидемия с повышением уровня холестерина до $6,23 \pm 0,33$ ммоль/л, при норме — $4,7 \pm 0,28$ и бета-липопротеидов до $6,33 \pm 0,31$ г/л, у здоровых — $4,3 \pm 0,32$ г/л. При формировании хронического обструктивного бронхита уровень общих липидов — $4,86 \pm 0,22$ г/л не отличался от такового у здоровых лиц — $5,16 \pm 0,14$ г/л. В этой группе состояние дислипидемии поддерживается за счет увеличения бета-липопротеидов до $5,58 \pm 0,26$ г/л на фоне значительного снижения общего холестерина — $3,92 \pm 0,19$ ммоль/л. Гиперлипидемию у больных с хроническим бронхитом с одной стороны можно рассматривать как компенсаторную реакцию на активацию процессов ПОЛ, а с другой, как фактор, оказывающий токсическое влияние на процесс клеточной пролиферации и усугубляющий обструкцию легких (Л. А. Грачев, 1984). Проведение корреляционного анализа результатов биохимического обследования пациентов обнаружило обратную зависимость СОД от всех изученных авторами компонентов системы СРО-АОЗ, от продуктов СРО-МДА и ГП, от общих липидов сыворотки крови, выступающих в данном случае в качестве антиоксидантов, и от МСМ. С другой стороны, существует прямая корреляция между содержанием МСМ и продуктами СРО, следовательно, МСМ и другие факторы выступают в качестве агента, усугубляющего токсическое действие активированного СРО. С другой стороны, при ХОБЛ выявлена положительная корреляционная связь между уровнем продукта перекисного окисления липидов — МДА и длительностью заболевания, а также отрицательная между эндогенным антиоксидантным ферментом СОД и тяжестью и дли-

тельностью патологии. Установлено также, что содержание Т-клеток, Тц и Тх находится в обратной корреляционной зависимости от уровня продуктов СРО и ЦИК, что можно объяснить иммуносупрессорным действием продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков на иммунную систему, в основном на ее клеточное звено. Так, абсолютное количество Тц коррелирует с содержанием МДА ($r = -0,6$), ГП ($r = -0,62$), СОД ($r = -0,65$), ЦИК ($r = -0,59$). Абсолютное содержание Тх коррелирует с концентрацией МДА ($r = -0,84$), ГП ($r = -0,83$), СОД ($r = -0,81$), ЦИК ($r = -0,92$). Для более точной оценки степени влияния продуктов ПОЛ, МСМ и ЦИК на количество общих Т-клеток (И. В. Чеснокова, 1991) был проведен факторный анализ, рассчитана матрица факторных нагрузок и построена гистограмма по параметрам, соответствующим данной модели связи. В результате произошло полное совпадение данных корреляционного и факторного анализов.

Таким образом, наиболее существенное угнетающее влияние на Т-звено иммунитета оказывают продукты СРО — МДА и ГП, а также токсические МСМ, затем, в меньшей степени — ЦИК. Расчет индекса супрессии иммунных реакций в зависимости от характера течения патологии показал, что по мере утяжеления течения заболевания подавление иммунной реактивности возрастает. При хроническом необструктивном бронхите индекс супрессии $-6,39 \pm 0,24$, хроническом обструктивном бронхите $-7,11 \pm 0,32$. Авторы предполагают, что продукты СРО и МСМ оказывают токсическое действие на Т-лимфоциты, тормозят их пролиферацию, вызывают деструкцию мембран путем повреждения их липидного слоя, что, возможно, способствует образованию аутоантигенов и формированию выраженных аутоиммунных реакций. Развивающаяся за счет возрастания уровня бета-липопротеидов и холестерина гиперлипидемия ведет к угнетению процессов пролиферации Т-клеток, извращению внутриклеточного метаболизма, нарушению функционирования. Аналогичная закономерность обнаружена у больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой (Е. П. Карпухина, 1994). У всех больных отмечалось достоверное повышение содержания СРО, которое прогрессивно возрастало по мере утяжеления заболевания. Об активности процессов свободно-радикального окисления

липидов свидетельствовало повышение концентрации продуктов СРО в плазме крови. Особенно значительная реакция наблюдалась со стороны МДА. Активность антиоксидантных систем характеризовалась тенденцией к снижению, это касалось содержания аскорбиновой кислоты, токоферола, церулоплазмина, СОД, каталазы и т. д. При этом прослеживалось увеличение степени этих изменений пропорционально прогрессированию заболевания. При проведении корреляционного анализа было установлено, что все изученные показатели АОЗ крови находятся в обратной взаимозависимости с продуктами СРО. Приведенные данные свидетельствуют о существовании тесной связи между компонентами систем АОЗ-СРО. Интенсификация СРО с одной стороны приводит к накоплению токсичных перекисных продуктов, угнетающих АОЗ. С другой, снижение активности ферментных и неферментных антиоксидантов способствует усилению свободно-радикального окисления липидов. Также обнаружены определенные взаимосвязи между показателями системы СРО-АОЗ с уровнем биогенных аминов.

У больных с инфекционно-зависимой (эндогенной) бронхиальной астмой наблюдается гипергистаминемия и гиперсеротонинемия. Конкретно концентрация гистамина в плазме крови при среднетяжелом течении заболевания составила $1,49 \pm 0,04$, при тяжелом — $2,47 \pm 0,06$ мкМоль/л, в норме — $0,58 \pm 0,02$. Уровень серотонина был равен соответственно $0,56 \pm 0,02$ и $0,76 \pm 0,03$ мкМоль/л, у здоровых — $0,34 \pm 0,02$. Обнаружены достоверные обратные корреляционные взаимоотношения между параметрами систем ПОЛ-АОЗ и биогенными аминами. Например, гистамин находится в обратной связи с СОД ($r = -0,78$), каталазой ($r = -0,78$), церулоплазмином ($r = -0,73$). Аналогичные результаты были получены при анализе взаимосвязей между серотонином и антиоксидантами. С другой стороны, существуют тесные прямые связи между уровнем продуктов СРО, гистамином и серотонином. В целом, концентрация биогенных аминов находится в обратной достоверной зависимости с показателями антиоксидантной защиты и в прямой- с продуктами перекисного окисления липидов. Снижение содержания антиоксидантов может быть предпосылкой, способствующей активации процессов СРО клеточных мембран, их нестабильности и одновре-

менно — следствием угнетающего действия избытка гистамина, серотонина, несомненно и многих других соединений аналогичного действия на АОЗ крови. В свою очередь, продукты СРО и антиоксиданты связаны обратной связью.

5.2 Иммуно-метаболические расстройства при язвенных заболеваниях пищеварительного тракта

Язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки и неспецифический язвенный колит, а также предрасполагающие к ним хронический гастрит и хронический энтероколит сопровождаются снижением количества лимфоцитов, Т-клеток, нарушением баланса регуляторных Т-цитотоксических / супрессоров и Т-хелперов, уменьшением функциональной активности Т-лимфоцитов. При этом содержание В-клеток у больных чаще всего нормально или повышено, а число нулевых лимфоцитов и сывороточных иммуноглобулинов основных классов — увеличено (Ю. С. Малов и соавт., 1981; В. Г. Передерий, 1983). По-видимому, снижение функции Т-цитотоксических / супрессоров способствует выработке аутоантител против слизистой оболочки пищеварительного канала и возникновению, так называемого «порочного круга».

Неспецифический язвенный колит сопровождается разнонаправленными изменениями в иммунной системе. С одной стороны, у больных образуются циркулирующие иммунные комплексы, активируются К-клетки, обуславливающие антителозависимый киллинг, выявляется цитотоксичность у сывороточных IgG и лимфоцитов крови против эпителия толстой кишки, формируется гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) на антигены нижнего отдела кишечной трубки и бактериальная сенсibilизация. С другой стороны, отмечается снижение функции Т-цитотоксических / супрессоров, нормальное или уменьшенное количество Т-клеток, повышенное высвобождение гистамина и гепарина (Х. М. Векслер, 1985; Л. Йегер, 1986).

При некоторых формах **хронического гастрита** также выявляли циркулирующие антитела и сенсibilизированные лимфоциты к обкладочным клеткам и желудочному антигену, регистрировали снижение количества Т-цитотоксических / супрессоров.

Хронический энтероколит сопровождается сенсбилизацией к аутомикрофлоре, уменьшением количества Т- и повышением — В- лимфоцитов (А. М. Ногаллер и соавт., 1981; В. В. Беляев, 1983; В. Е. Нейко, 1986), падением в тканях уровня АТФ — основного источника свободной энергии для синтеза белка (И. А. Шапов, 1981).

Динамика показателей иммунитета у **больных язвой желудка и двенадцатиперстной кишки** в процессе традиционного лечения оказывается несущественной, поскольку относительное и абсолютное количество Т- клеток, нулевых лимфоцитов, а также концентрация IgA практически не отличаются от исходного уровня. В этом, возможно, заключается одна из причин хронизации язвенной болезни и неэффективности консервативного лечения, установленная В. Г. Передерием и А. М. Земсковым, (1983, 1988).

Между тем доказано, что язвенное поражение гастродуоденальной зоны сопровождается расстройством обмена нуклеиновых кислот, а последние, как известно, обуславливают секрецию слизи и регенерацию клеток слизистой оболочки. При моделировании язвенно-некротического поражения желудка у морских свинок введением хлористоводородного гистамина отмечалась атония желудка, резкое уменьшение содержания ДНК и РНК в ядрах клеток трубчатых желез. Особенно резкое снижение концентрации нуклеиновых кислот отмечалось в клетках, непосредственно примыкающих к язвенному дефекту (В. Г. Передерий, 1983). Кроме описанного, при индукции язв в желудке у морских свинок снижалась концентрация РНК в сыворотке крови, а при заживлении язв ее содержание несколько возрастало, но даже при полном рубцевании дефекта на 25-е сутки уровень ее уровень все же был ниже контрольных цифр.

Указанные данные подтверждены в наблюдениях за больными. Так, согласно данным П. Р. Рабинович, С. В. Пришвы, (1983), при обострении заболевания содержание РНК в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки было уменьшено в 1,7 и 2,6 раза, в стадии ремиссии в двенадцатиперстной кишке оно возрастало в 1,7 раза, в желудке — в 1,3 раза. Отношение РНК / ДНК в момент обострения обоих заболеваний оказалось в 2,4—1,3 раза меньше

нормы и при ремиссии не достигало уровня здоровых. Такая же зависимость отмечалась при изучении отношения РНК к общему белку. Таким образом, при язвенных поражениях гастродуоденальной зоны происходит снижение преимущественно содержания РНК, а не ДНК. Оно не связано с уменьшением количества клеток в биоптатах, поскольку содержание ДНК в них не отличается от нормы, следовательно, и количество ядер, т. е. клеток, не изменялось. Нарушение обмена РНК оказалось стойким и не нормализовалось при ремиссии. При этом синтез белков в целом не страдал.

С точки зрения биологических закономерностей эти данные можно трактовать следующим образом. Если у здоровых людей деятельность основной массы желез слизистой оболочки желудка (СОЖ) направлена на синтез фугоглокопротеидов — основных протекторов гастродуоденальной системы, то при язвенной болезни, вероятно, часть ресурсов РНК переключена на стимуляцию синтеза каких-то других белков, возможно, на образование иммуноглобулинов иммунокомпетентными клетками, рассеянными в стенках кишечника, тем более, что содержание отдельных IgG при данной патологии закономерно повышается. Определение количества РНК в СОЖ в известной степени отражает состояние нуклеинового обмена в организме вообще. Например, у больных язвой желудка, двенадцатиперстной кишки и пептической язвой анастомоза содержание РНК в плазме в мг % ($35,5 \pm 2,6$; $31,8 \pm 3,6$; $32,3 \pm 3,8$) оказалось достоверно ниже, чем у здоровых ($44,6 \pm 3,1$). При всех трех заболеваниях в желудочном или кишечном содержимом концентрация РНК была достоверно большей ($29,4 \pm 3,1$; $33,6 \pm 3,2$; $32,7 \pm 3,6$), чем в норме ($18,1 \pm 3,4$). Нарушение обмена РНК было тесно связано с содержанием в слизистой цАМФ, регулирующего процессы транскрипции, трансляции и белкового синтеза. Активация цАМФ находится под действием кортикостероидов, а их обмен у больных нарушается, о чем судили по выведению 17-оксикортикостероидов из организма с мочой.

При язвенной болезни желудка и несколько в меньшей степени при язве двенадцатиперстной кишки количество цАМФ (в нМ/г) в участке СОЖ, удаленном от дефекта, было завышено, а при пептической язве анастомоза — снижено. В то же время в зоне непосред-

ственного повреждения по данным литературы количество цАМФ было уменьшенным. Из-за боязни возможного кровотечения пункцию непосредственно язвы не производили.

Выделение 17-ОКС с мочой (мкМоль / л) при язве двенадцатиперстной кишки было достоверно повышенным ($69,3 \pm 4,7$), а при язвенном поражении желудка ($30,2 \pm 3,1$) и анастомоза ($29,8 \pm 2,7$) сниженным по сравнению с нормальными значениями ($46,9 \pm 3,6$). Важно отметить, что описанные изменения биохимических показателей не нормализовались после проведения полного курса традиционной терапии, а лишь наблюдалась тенденция к их нормализации. По-видимому, такой курс традиционного лечения не предотвращает хронизации и последующих обострений заболеваний.

Одновременно прослеживается четкая взаимосвязь между нарушениями обмена РНК и иммунитета у больных язвенной болезнью. Впервые была установлена корреляционная зависимость между сниженными по сравнению с нормой показателями иммунитета (количеством лейкоцитов, процентным и абсолютным содержанием Т-клеток, концентрацией IgA) и содержанием РНК в сыворотке крови при высоком уровне значимости ($P < 0,05$; $< 0,02$; $< 0,01$, соответственно $r=0,531$; $-0,898$; $0,873$). Лишь в отношении содержания IgA у больных язвой двенадцатиперстной кишки не обнаружена подобная зависимость. Одновременно установлена обратная корреляция между повышенным количеством нулевых клеток и концентрацией РНК ($r=0,746$; $-0,792$; $P < 0,01$). Иначе говоря, у больных язвой двенадцатиперстной кишки и желудка возникло иммунодефицитное состояние по РНК-зависимым показателям.

Можно предположить, что в основе иммунной недостаточности при язвенных поражениях вообще лежит первичное расстройство обмена нуклеиновых кислот и, прежде всего, РНК (А. М. Земсков и соавт., 1984). Исходя из этого, допускаясь, что ликвидация дефицита нуклеиновой кислоты за счет ее экзогенного введения должна была привести к нормализации содержания плазменной РНК, к устранению иммунной недостаточности и язвенного дефекта. Действительно, назначение больным с язвенными заболеваниями нуклеината натрия по 1,5 г в сутки в течение 20—40 дней нормализовало количество плазменной РНК и повысило все сни-

женные показатели: количество лейкоцитов, абсолютное и относительное число Т-клеток, концентрацию IgA и достоверно снижено повышенное количество нулевых клеток. Выраженным оказался и клинический эффект у пациентов с язвенной болезнью желудка. Через 21 день традиционного лечения язвы зарубцевались у 49 %, через 1,5 мес. — у 71,8 %. У больных, получавших нуклеинат натрия, соответственно — у 76,6 и 96,3 %. Практически такие же результаты медикаментозного лечения наблюдали и при язве двенадцатиперстной кишки, где соответствующие цифры составили 51,4 и 81,6 %, 66,7 и 98,9 %. Иногда даже у больных, которым было показано хирургическое лечение, то есть при тяжелом течении и длительно незаживающих язвах, отмечалось их рубцевание, подтвержденное рентгенологическими эндоскопическими исследованиями.

Еще одним доказательством правомерности выдвинутых положений являются результаты продолжительного (в течение 12 мес.) наблюдения за иммунной системой, концентрацией плазменной РНК и состоянием больных. В течение 1—9 мес. после завершения курса лечения нуклеинатом натрия сохранялось нормальное содержание РНК в плазме, значения Т-клеток и IgA не отличались от таковых у здоровых, а клинически не было обострений, не выявлялся симптом «ниши». Следует отметить, что у больных из опытной группы только во время относительного благополучия (1—9 мес) установлена одинаковая прямая направленность в динамике содержания РНК в плазме и Т-клеток, а также обратная РНК — с нулевыми лимфоцитами

Больные с **хроническим гастритом** получали, кроме традиционной терапии, нуклеинат натрия по 0,2 г 3 раза в сутки в течение двух недель, что привело к достоверному по сравнению с леченными традиционным методом уменьшению количества Т-лимфоцитов, подавляющих миграцию лейкоцитов при взаимодействии с желудочным антигеном. Достигнутый эффект сохранился спустя 3 мес. после завершения лечения. Кроме того, увеличивалось содержание Т-цитотоксических / супрессоров и уменьшалось число сенсibilизированных к желудочному антигену лимфоцитов. В то же время концентрация аутоантител у больных практически не изменялась.

5.3 Иммуно-метаболические расстройства при других заболеваниях

М. В. Земсков и Ю. Г. Притулина установили прямую корреляционную связь между содержанием в сыворотке крови суммарного пула нуклеиновых кислот (ДНК + РНК) при **острой дизентерии** в пропорциональной зависимости от ее тяжести. При этом концентрация РНК в слизистой кишечника прогрессивно возрастала по мере увеличения степени патоморфологических кишечника у больных, соответственно — катарального сигмоидита, катарально-геморрагического сигмоидита, катарально-эрозивного проктосигмоидита. Г. Г. Саломахин (1991) показал, что при поступлении в стационар у больных с **острой дизентерией** определяется прямая корреляционную связь между концентрацией в крови нуклеиновых кислот (РНК + ДНК) и тяжестью болезни. При легкой форме дизентерии в крови у больных найдено $6,31 \pm 0,76$ мг % РНК и $33,59 \pm 2,06$ мг % ДНК: при средней и тяжелой формах их было еще больше. В норме у здоровых лиц нуклеиновых кислот было меньше: РНК — $2,68 \pm 0,91$ мг %, ДНК — $23,89 \pm 1,24$ мг %. В ходе реконвалесценции содержание нуклеиновых кислот в крови несколько снижалось: РНК — $3,76 \pm 0,36$ мг %, ДНК — $31,49 \pm 1,91$ мг %. Однако, эти показатели все же были выше, чем у здоровых лиц. Обнаружена также прямая связь между концентрацией нуклеиновых кислот в крови и степенью патоморфологического поражения слизистой кишечника: при катаральном сигмоидите содержание РНК — $5,05 \pm 0,9$ мг %, ДНК — $32,67 \pm 2,09$ мг %, при катарально-геморрагическом сигмоидите — соответственно РНК — $7,18 \pm 0,83$ мг %, ДНК — $34,55 \pm 2,65$ мг %, при катарально-эрозивном проктосигмоидите — РНК — $7,82 \pm 0,51$ мг %, ДНК — $35,81 \pm 2,48$ мг %. Кроме того, у этих пациентов наблюдалось увеличение содержания плазменной РНК и наличие прямой корреляционной связи между концентрацией РНК и степенью поражения кишечника. Как установлено, изменение содержания РНК в крови у данных больных было более значительным, чем ДНК. Можно только предполагать, что причиной этого явилась частичная реутилизация РНК иммунокомпетентными клетками, количество которых постепенно нарастает, и регенирующим эпителием

кишечника, хотя общеизвестно, что его нормализация происходит значительно позднее (А. М. Земсков и соавт., 2003).

У больных **дермальным ангиитом** обнаружены достоверные связи между уровнем общего белка и тестами, характеризующими функциональную активность фагоцитов по спонтанному и активированному тестам с нитросиним тетразолием, концентрацией Ig A и Ig M, при коэффициенте корреляции 0,7—0,8. После лечения характер этой зависимости изменяется. Так, концентрация ЦРБ в исходном периоде имеет достоверную положительную связь с количеством лейкоцитов, общих лимфоцитов, Т-клеток и отрицательную — с фагоцитарным числом, иммунными глобулинами классов А и М. После терапии эта закономерность практически исчезает. В тоже время уровень амилазы до лечения существенной связи с иммунологическими параметрами не имеет, а после него оказывается зависимым от 9 иммунологических показателей.

У пациентов с **гиподермальным ангиитом** регистрируется сильная связь содержания в сыворотке крови магния, креатинина, общего белка, альбумина. ЦРБ, с основными иммунологическими показателями. Ее характер и выраженность так же соответственно меняется в процессе лечения, причем, в одних случаях количество значимых коррелятивных связей резко уменьшается (креатинин, холестерин, общий билирубин, ЦРБ) или увеличивается (магний). Обращает на себя внимание своеобразный характер взаимоотношений иммуно-биохимических параметров при поверхностных (более сниженный) и глубоких (выраженный) ангиитах. Возможно, это зависит от тяжести патологического процесса. Примечательно, что в обоих случаях наблюдается, в основном, положительная корреляция биохимических тестов с показателями фагоцитоза и отрицательная — с уровнем иммунных глобулинов и общих лимфоцитов. Связь с дифференцированными Т-В-лимфоцитами регистрируется значительно реже. Все эти данные, по-видимому, свидетельствуют более широкую, чем предполагалось ранее, регулируемую роль иммунной системы, ее тесные контакты с различным биохимическими процессами, с выраженностью тех или иных клинических симптомов и т. д. В свете этого представляется основанным в ситуациях активного вмешательства в деятельность иммунной систе-

мы принимать во внимание и динамику не только иммунологических, но и клинико-лабораторных параметров (А. М. Земсков и соавт., 2007).

У больных **хроническим алкоголизмом в постпсихопатическом периоде** наблюдается положительная зависимость Т-клеток от концентрации глюкозы, величины цинк-сульфатной пробы, Т-цитотоксических супрессоров — от холестерина; IgA, IgG, ЦИК — соответственно от тимоловой пробы, амилазы и мочевины. Указанные данные свидетельствуют об ассоциации Т-клеток, в том числе носителей высокоаффинных рецепторов, с тремя биохимическими параметрами. Производные от В-лимфоцитов, иммунные глобулины, но не сами продуценты, оказались зависимыми также от трёх метаболических показателей. Обращается внимание на низкое число коррелятивных связей с печёночными пробами. Гемато-биохимические ассоциации у больных выразились в наличии 9 достоверных связей. Эозинофилы имели положительную зависимость от уровня АСАТ, АЛАТ, мочевины, креатинина и отрицательную — от протромбинового индекса.

Рассеянный склероз, (М. А. Луцкий). В острой стадии **рассеянного склероза зрелые гранулоциты** и моноциты оказались положительно ассоциированными с связанным билирубином и липопротеидами, а палочкоядерные клеткам — связанным билирубином. Составляющие клеточного иммунитета — Т-клетки, НК, а также носители антигена гистосовместимости HLA-DR имели положительную ассоциацию с липопротеидами, а обладатели маркера CD16 + еще с общим билирубином. В-лимфоциты имели положительную зависимость от связанного билирубина, а уровень Ig A — отрицательную от липопротеидов. Что же касается фагоцитарного звена, оцененного по поглотительной и кислородной метаболической активности, то было установлено, что первая функция была отрицательно зависимой от концентрации липопротеидов и связанного билирубина, а вторая — от диеновых конъюгатов и положительно — от связанного билирубина и липопротеидов. Иными словами, показатель липидного обмена и связанный билирубин потенцируют кислородную метаболическую способность нейтрофилов и одновременно тормозят ее у общих лейкоцитов.

В стадии ремиссии рассеянного склероза основные регуляторные субпопуляции Т-клеток, а также носители маркера HLA-DR имеют достоверную положительную коррелятивную связь с лимфоцитами, уровень Т-хелперов позитивную зависимость от концентрации кеттодинов, обладатели маркера HLA-DR — от активности глутатионпероксидазы, В-лимфоциты — от активности каталазы, метаболической способности фагоцитов — от перекисной резистентности эритроцитов крови. Палочкоядерные гранулоциты имеют отрицательную зависимость от уровня В-лимфоцитов, Т-клеток, регуляторных субпопуляций с хелперными и супрессорными свойствами и положительную — от поглотительной способности фагоцитов. Моноциты оказались ассоциированными с Т-клетками, Ig M и ЦИК. Палочкоядерные лейкоциты сформировали достоверные корреляционные связи с тимоловой пробой и глюкозой, а моноциты — отрицательную — с основаниями Шиффа. Анализ качественных ассоциаций выявил, что у больных в стадии обострения рассеянного склероза зарегистрировано наличие значимых коррелятивных связей между составляющими гемо- иммунограмм с тестами, характеризующими функциональное состояние печени и липидный обмен (свободный и связанный билирубин, тимоловая проба, липопротеиды). У пациентов в стадии ремиссии значимые ассоциации формируются с параметрами СРО и АОС, липидами крови (М. А. Луцкий и соавт., 2012, 2016).

При сахарном диабете составляющие Т-зависимого звена иммунитета и носители маркера HLA-DR образовали сильную положительную связь с уровнем общих лимфоцитов. В то же время содержание двух основных регуляторных субпопуляций и носителей HLA-DR имели отрицательную зависимость от сегментоядерных лейкоцитов и моноцитов, а уровень общих Т-клеток — от базофилов и палочко-ядерных клеток. Показатели кислородной метаболической активности и поглотительной способности фагоцитов оказались положительно и отрицательно связанными с уровнем тех же клеток, продукция Ig G и А была положительно коррелирована с количеством сегментоядерных лейкоцитов, а концентрация IgG и М — отрицательно с числом лимфоцитов и эозинофилов. Эти данные в какой-то мере свидетельствуют, во-первых, тесную связанность составляющих гемо- и иммунограмм, во-вторых, нахождение регуля-

торных лимфоидных клеток с хелперными и супрессорными свойствами с сегментоядерными лейкоцитами в противофазе. При этом основные характеристики фагоцитарных клеток по разному коррелируют с базофилами и палочкоядерными клетками. Так же выявлена преимущественная положительная зависимость метаболических параметров от содержания клеток белой крови. Наиболее демонстративные связи установлены у базофилов с уровнем холестерина, липопротеидов, с активностью глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и перекисной резистентностью. Примерно такой же набор зависимости был и у палочкоядерных клеток. Содержание общего и связанного билирубина оказались положительно связанным с количеством эритроцитов, концентрацией гемоглобина. Ассоциации эозинофилов и сегментоядерных лейкоцитов были скромнее. В первом случае зафиксирована зависимость от общего белка и тиолов, во втором — от мочевины и амилазы крови. При этом активность супероксиддисмутазы была позитивно связана с уровнем В-клеток, тимоловая проба — с концентрацией IgM, а диеновые конъюгаты, связанный и общий билирубин отрицательно с уровнем этого белка. Достаточно разнообразные корреляции были документированы при оценке поглотительной и кислородной метаболической способности фагоцитов. Собственно фагоцитоз оказался положительно связанным с малоновым диальдегидом и отрицательно — с перекисной резистентностью, активностью глутатионпероксидазы, общими тиолами, липопротеидами, холестерином, а кислородный метаболизм этих клеток — с антиокислительной активностью плазмы (связь положительная), (Г. М. Мещерякова, 1999).

Глава 6 Метаболический синдром и его влияние на иммунопатологию

6.1 Метаболический синдром

Метаболический синдром. В последние годы особый интерес эндокринологов, кардиологов и других специалистов привлекает, так называемый метаболический синдром (МС), име-

нуемый также X-синдромом или синдромом инсулинорезистентности. Описанный Reaven синдром включает в себя: 1) абдоминальное (висцеральное, андроидное) ожирение; 2) сахарный диабет (СД) типа 2 или нарушение толерантности к глюкозе; 3) артериальную гипертензию; 4) дислипидемию. Частота этой патологии прогрессивно увеличивается, а при наслоении на различные заболевания МС приводит к вероятному, но недостаточно изученному изменению гомеостаза организма. (Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, 2009, А. Б. Полежаев, 2008, Р. М. Хаитов, Р. И. Атауллаханов, 2012).

В основе патогенеза метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность, влекущая за собой гиперинсулинизм. Наблюдается широкая распространенность МС, особенно за последние 20 лет, и увеличение его частоты с возрастом. Имеются данные о том, что именно висцеральное ожирение, повышение активности ряда контринсулярных гормонов провоцируют и поддерживают инсулинорезистентность. Как указывают В. В. Талантов и соавт.(1995), В. В. Шевчук (1996), у больных с МС снижены уровни ТТГ, Т₃, Т₄, СТГ при одновременном повышении уровней АКТГ, кортизола, альдостерона. Состояние иммунной системы не изучено.

Согласно данным А. М. Мкртчян и соавт., (1999), у больных с МС без сопутствующих хронических инфекций и (или) патологии щитовидной железы — ЩЖ (аутоиммунный тиреоидит с узловым зобом или узловым зоб) выявлены нарушения иммунной системы, проявляющиеся в снижении количества Т-лимфоцитов и дисиммуноглобулинемии с повышением уровня IgA и IgG. При сочетании МС с патологией ЩЖ и (или) хроническими инфекционными заболеваниями отмечается инверсия иммунного статуса с развитием недостаточности по Т-цитотоксическими супрессорам, Т-хелперам, НК-клеткам и уровню IgG. Снижение содержания НК-клеток при МС может повышать риск злокачественных заболеваний, в том числе ЩЖ.

Патология ЩЖ была выявлена у 54 %, хронические инфекционные заболевания — у 58,3 %, их сочетание — у 29,2 % обследованных больных МС.

6.2 Связь иммунной и липидтранспортной систем

По современным представлениям важными являются процессы, происходящие в области раздела фаз, которые выполняют мембраны клеток. Поступление в клетки избытка холестерина (ХС) отражается на проницаемости мембран и метаболической активности в целом, функционировании рецепторов лимфоцитов и др. Существует предположение, что изменение уровня холестерина в мембранах лимфоцитов является механизмом регуляции функции клеток. Документировано влияние липидов на основные звенья иммунной системы. Гиперхолестеринемия ассоциирована с повышением количества Т-хелперов, а уменьшение — и Т-супрессоров / киллеров. Накопление холестерина (ХС-ЛПНП) связано с ростом числа В-клеток, а дефицит — с недостаточностью. Установлено, что у пациентов ИБС с ожирением и дислипидемией выявлены высокие уровни цитотоксических антител и Т лимфоцитов с экспрессией антигена апоптоза Fas / Apo-1, достоверно отличающиеся от соответствующих показателей у больных без ожирения. Концентрация ЦИК и IgM, была у пациентов с осложнением. Так же обнаружены достоверные корреляции между числом клеток с маркером апоптоза и индексом массы тела, параметрами липидного обмена атерогенной направленности и креатининфосфокиназой. Исходя из этого, повидимому, существует реальная возможность направленной модификации слагаемых иммунологической реактивности через регуляцию липидного обмена.

6.3 Метаболический синдром как фактор модификации гомеостаза при заболеваниях различного генеза

(совместно с М. А. Луцким,

А. В. Донцовым, Е. А. Донцовой)

На разрешение было поставлено исследование влияния признаков метаболического синдрома — значительного увеличения: индекса массы тела, уровня лептина, глюкозы, инсулина, общего холестерина, дисбаланса липопротеидов высокой и низкой плотности, стимуляции общей окислительной способности, наличия

гипертонической болезни 1—2 стадии на иммуно-лабораторные расстройства и их лечебную коррекцию у больных, страдающих ишемическим (ИИ) и геморрагическим (ГИ) инсультами, псориазом (Пс) и ишемической болезнью сердца (ИБС) под влиянием традиционного и комплексного, с низкоинтенсивным лазерным излучением (Ли), лечения.

Под наблюдением находились 50 здоровых лиц, 50 больных с ИИ, 50 — с ГИ, осложненными МС; 60 — с Пс, 60 — его комбинацией с МС, 60 — с ИБС, 60 — ИБС + МС, подвергнутых традиционному для каждой нозоформы лечению (Тл), его сочетанию с Ли. До и после воздействий у пациентов определяли: индекс массы тела (ИМТ); параметры **углеводного обмена** — глюкозу, инсулин, гликолизированный гемоглобин (Hb A_{1c}), С-пептид (инсулин), индекс резистентности к инсулину (НОМА-IR); тоже — **липидного обмена** — общего холестерина (ХС общ), липидов высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП), окисленных ЛПНП, коэффициента атерогенности (КХА); тоже **свободнорадикального окисления (СРО) липидов и белков** — кетодиенов (КТ), диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МД), битирозиновых сшивок (БС), оснований Шиффа (ОШ); тоже показателей **антиоксидантной системы** — общей антиокислительной активности плазмы (ОАА), общей окислительной способности (ООС), супероксиддисмутазы (СОД), витамина Е (ВЕ), восстановленного глутатиона (ВГ), общей антиокислительной активности липидов крови (ААЛ), глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), каталазы (К); тоже — **цитокинового профиля** — интерлейкинов 1, 1β, 4, 6, 8, интерферона гамма, фактора некроза опухолей (ИЛ 1, ИЛ-1β, 4, 6, 8, ИНФ-γ, ФНО); тоже факторов адаптации **эндокринологического статуса** — гормона ожирения лептина, АКТГ, кортизола, соматотропного гормона (СТГ), тиреоглобулина (ТГ), β-эндорфина.

С помощью параметрических и непараметрических критериев у больных учитывали отличия лабораторных показателей от нормативного уровня, от исходных параметров, от их значений после традиционной терапии. Для формализованной оценки вариаций тестов осуществляли группировку изученных тестов по методам исследования с ранговым рейтинговым анализом в двух версиях: пу-

тем определения рангов отличий величин параметров от заданного уровня по шкале — значительные (1) >66 %, средние (2) –33—66 %, несущественные (3) <33 % вариации и — выстраиванием показателей по порядку согласно модульным значениям коэффициента диагностической ценности с подсчетом сумма рейтинговых номеров параметров с трактовкой, чем она меньше, тем выше отличия. Так же с помощью K_j выявляли сигнальные исходные и итоговые формулы расстройств иммунной системы (ФРИС), формулы смещения показателей (ФСП), формулы мишеней иммунокоррекции (ФМИ), ключевых тестов ФМИ независимых от базового лечения больных (ФМИсоб), (А. М. Земсков и соавт., 1996, 1999, 2015).

Трактовка иммуно-метаболических нарушений при патологических процессах основана на том, что процессы свободнорадикального окисления (СРО) занимают центральное место в метаболизме клетки, служат источником энергии, необходимой для жизнедеятельности, готовят пластический материал для создания и обновления клеточных структур, регулируют реакции, связанные с метаболизмом углеводов, липидов и белков. При ступенчатой деградации полиненасыщенных липидов в реакциях СРО образуются: первичные, вторичные и конечные молекулярные продукты, играющие важную роль в процессах структурной модификации биомембран и изменений их физико-химических свойств. К первичным продуктам относят диеновые конъюгаты, кетодиены, к вторичным — малоновый диальдегид, битирозин, основания Шиффа. В норме содержание продуктов СРО невелико, что достигается наличием в организме постоянно функционирующей эндогенной системы антиоксидантной защиты (АОЗ), ограничивающей процессы СРО липидов и белков с помощью ферментативных (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза, глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза) и неферментативных (витамина Е, восстановленного глутатиона, общих тиолов, антирадикальной активности липидов крови) механизмов. Указанные процессы ассоциированы с цитокиновой системой: про-, противовоспалительных интерлейкинов, интерферонов, прочих факторов, регулирующих иммунологические реакции, кроветворение, воспаление, процессы дифференцировки, регенерации клеток и др.

Ишемический и геморрагический инсульты с метаболическим синдромом (ИИ и ГИ + МС). Данные обследования больных с указанными заболеваниями обобщены в таблице 7.

Таблица 7

Влияние метаболического синдрома на иммуно-лабораторные показатели у больных ишемическим и геморрагическим инсультами

Показатели	Контроль нормы n=50	ИИ+МС n=50 / тр	ГИ+МС n=50 / тр	ИИ от ГИ
1	2	3	4	5
ИМТ, кг/м ²	20,5 ± 0,1	23,3 ± 0,1	24,7 ± 0,12	
Показатели СРО				
КТ ОЕ/мл ´ 100	16,1 ± 0,5	17,0 ± 0,5*	22,9 ± 2,2*	+
ДК, ОЕ/мл ´ 100	39,1 ± 0,1	42,2 ± 0,1*	55,8 ± 0,2*	+
МДА, мкМ/мл	1,6 ± 0,003	1,9 ± 0,003*	1,7 ± 0,06*	-
БС, ОЕ/мл	0,3 ± 0,002	0,4 ± 0,002*	0,36 ± 0,002*	-
ОШ, ОЕ/мл ´ 100	30,8 ± 0,3	38,2 ± 0,2*	34,9 ± 0,2*	-
Показатели АОС				
ВЕ, мкМ/л	25,7 ± 0,3	19,2 ± 0,3*	20,9 ± 0,4*	+
ВГ, мМ/л	0,4 ± 0,001	0,44 ± 0,001*	0,3 ± 0,002*	-
Цитокины				
ААЛ, квант/с ´ мл	60,4 ± 0,4	40,3 ± 0,4*	51,9 ± 0,3*	+
СД, ОЕ/мг	1,2 ± 0,02	1,3 ± 0,012*	1,4 ± 0,001*	+
ГП, мкМ/л ´ мин	9,8 ± 0,05	8,5 ± 0,09*	20,9 ± 0,05*	+
ГР, мкМ/л ´ мин	367,9 ± 1,1	390,7 ± 2,9*	401,5 ± 1,1*	+
К, мкМ/л ´ мин	36,6 ± 0,5	37,5 ± 0,5*	39,6 ± 0,3*	-
ИЛ-1, пг/мл	1,4 ± 0,03	2,1 ± 0,02*	3,5 ± 0,04*	+
ИЛ-4, пг/мл	1,8 ± 0,05	1,1 ± 0,01*	0,7 ± 0,03*	-
ИЛ-6, пг/мл	2,9 ± 0,1	4,8 ± 0,4*	5,9 ± 0,09*	+
ИЛ-8, пг/мл	3,9 ± 0,01	6,7 ± 0,2*	8,5 ± 0,08*	+

1	2	3	4	5
ИНФ- γ , пг/мл	15,8 \pm 0,3	22,5 \pm 0,8*	29,7 \pm 0,6*	+
ФНО, пг/мл	4,7 \pm 0,1	12,1 \pm 0,33*	17,4 \pm 0,1*	+

Обозначения: * достоверность отличий от уровня нормы, при $P < 0,05$, +, — — вектор достоверной динамики от заданного уровня.

Как следует из полученных данных, при ишемическом и геморрагическом инсультах, отягощенных метаболическим синдромом у больных сформировалась однотипная качественная реакция: стимуляции от нормативного уровня образования первичных и вторичных продуктов СРО (ДК, КД, МДА, БС, ОШ); активации основных ферментативных механизмов АОС (СД, К, ГР), кроме сниженного ГП и торможения неферментативных факторов (ВЕ, ВГ, ААЛ); накопления провоспалительных (ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8, ИНФ- γ , ФНО) и снижение противовоспалительного (ИЛ4) цитокинов.

Все эти данные можно охарактеризовать, как окислительный стресс на фоне активации воспалительных процессов.

При прямом сопоставлении значений иммуно-метаболических показателей при ГИ относительно ИИ, установлено, преимущественное накопление первичных и уменьшение вторичных продуктов СРО, т. е. их дисбаланс; увеличение концентрации большинства ферментативных, неферментативных факторов АОС и всех изученных провоспалительных цитокинов.

С помощью модуля коэффициента диагностической ценности был выстроен итоговый снижающийся рейтинг изученных лабораторных параметров, относящихся к СРО, к АОС, к цитокинам, с определением вектора, степени изменений каждого и порядкового номера (ранга) показателя, (А. М. Земсков и соавт., 2015).

Установлено, что при ишемическом инсульте рейтинг имел следующий вид — ИЛ6⁺₂ ОШ⁺₁ ДК⁺₁ КТ⁺₁ К⁺₁ ИЛ8⁺₁ МДА⁻₁ БС⁺₁ ИЛ1⁺₁ ФНО⁻₁ ВТ⁻₂ СД⁺₁ Инф γ ⁺₁ ГП⁺₃ ВЕ⁻₁ ААЛ⁻₁ ИЛ4⁻₂ ГР⁺₁ ИЛ2⁺₂; тоже при геморрагическом инсульте — ДК⁺₂ ФНО⁺₁ ИЛ2⁺₁ КТ⁺₂ ОШ⁻₁ К⁺₁

ИЛ6⁺₂, МДА⁻, ИЛ8⁺₁, БС⁻, ВГ⁻, СД⁻, Инфγ⁺₁, ВЕ⁺, ИЛ1⁺₁, ААЛ⁺, ИЛ4⁻, ГП⁺₃, ГР⁺₁.

Подсчет суммы рангов лабораторных показателей, относящихся к отдельным вариантам обмена у больных позволяет количественно сопоставить выраженность соответствующих изменений между собой.

Так, при ИИ + МС сумма рангов СРО составила 28, АОС — 96, цитокинов — 75; при ГИ + МС — соответственно — 24, 91, 59. Приведенные данные свидетельствуют, что геморрагический инсульт с метаболическим синдромом обуславливает более выраженные изменения окисления липидов и белков, антиоксидантной системы и цитокинового профиля.

Этот же метод расчета К_j позволяет определить сигнальные тесты ключевых формул лабораторных расстройств при обоих нозоформах заболеваний. При ИИ + МС формула имела вид: ИЛ6⁺₂, ОШ⁺₁, ДК⁺₁ — накопление провоспалительного ИЛ 6 второй степени, а так же оснований Шиффа и диеновых конъюгатов первой; при ГИ + МС — ДК⁺₂, ФНО⁺₂, ИЛ2⁺₂ — стимуляция образования диеновых конъюгатов, фактора некроза опухолей альфа и интерлейкина 2 средней выраженности во всех случаях.

Таким образом у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультами, отягощенных метаболическим синдромом формируется качественно однотипная, количественно более выраженная при ГИ, реакция в виде дисбаланса первичных и вторичных продуктов свободно радикального окисления липидов и белков, преимущественная активация ферментативных и неферментативных механизмов антиоксидантной системы на фоне накопления провоспалительных цитокинов.

Псориаз с метаболическим синдромом (псориаз + МС). Как следует из данных таблицы, у пациентов с Пс и Пс + МС относительно нормативных данных здоровых лиц установлена универсальная картина достоверной стимуляции: индекса массы тела, всех показателей углеводного, четырех из 5 липидного обменов, кроме ЛПВП; 6 про- и противовоспалительных цитокинов; снижение уровня ОАА, СОД, кортизола, β-эндорфина, увеличение — ООС, лептина, АКТГ, СТГ, ТГ. Иными словами в остром перио-

де заболеваний у больных наблюдалось нарушение толерантности к глюкозе, ожирение с дислипидемией, избыточное образование про- и противовоспалительных цитокинов, дисбаланс антиоксидантных и эндокринных факторов адаптации.

Таблица 8

Влияние метаболического синдрома на иммуно-лабораторные показатели у больных псориазом

Показатели	Контроль нормы n=50	Пс. без МС n=60/гр	Пс. n=60/гр	Пс.+МС от Пс.
1	2	3	4	5
ИМТ, кг / м ²	23,84±0,14	27,46±0,13/+	37,78±0,15/+	+
Показатели углеводного обмена				
Глюкоза, ммоль/л	4,48±0,04	5,55±0,07/+	7,89±0,06/+	+
Инсулин, мкМЕ/мл	6,37±0,13	8,54±0,09/+	13,82±0,03/+	+
Hb A1c%	4,55±0,09	5,69±0,09/+	6,73±0,06/+	+
C-пептид, нг/мл	1,82±0,03	2,61±0,09/+	3,42±0,03/+	+
НОМА-IR, ед.	1,28±0,04	2,12±0,0+	4,87±0,05/+	+
Ранг отличий		1	1	1
Показатели липидного обмена				
ХС общ, ммоль/л	4,18±0,08	5,25±0,06/+	6,74±0,06/+	+
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,5±0,03	1,22±0,02/-	0,83±0,01/-	-
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,11±0,06	3,26±0,0+	4,68±0,02/+	+
ЛПНП окисл, нг/мл	62,16±1,26	106,32±1,69/+	143,03±1,0/+	+
КХА	1,79±0,04	3,36±0,05/+	7,34±0,09/+	+
Ранг отличий		1	1	1

1	2	3	4	5
Показатели антиоксидантной системы				
ОАА, мкмоль/л	65,29±1,26	40,91±0,82/-	25,57±0,49/-	-
ООС, мкмоль/л	1,97±0,07	3,5±0,05/+	4,98±0,04/+	+
СОД, нг/мл	0,95±0,03	0,65±0,02/-	0,33±0,0/-	-
Ранг отличий		1	1	1
Цитокины				
ИЛ-1, пг/мл	1,27±0,03	2,94±0,03/+	4,51±0,01/+	+
ИЛ-4, пг/мл	1,77±0,05	4,77±0,07/+	8,51±0,06/+	+
ИЛ-6, пг/мл	2,86±0,09	12,58±0,12/+	18,17±0,09/+	+
ИЛ-8, пг/мл	3,68±0,09	11,81±0,37/+	20,08±0,20/+	+
ИНФ-γ, пг/мл	15,8±0,29	61,3±1,58/+	89,47±0,8/+	+
ФНО, пг/мл	4,67±0,13	18,4±0,33/+	26,58±0,18/+	+
Ранг отличий		1	1	1
Показатели эндокринологического статуса				
Лептин, нг/мл	13,35±0,15	20,54±0,22/+	26,84±0,13/+	+
АКТГ, пг/мл	15,7±0,15	11,04±0,15/-	8,99±0,08/-	-
Кортизол, мкг/дл	0,79±0,02	1,12±0,01/+	1,46±0,0/+	+
СТГ, нг/мл	5,6±0,04	3,71±0,04/-	2,90±0,03/-	-
β-эндорфин, мкг / мл	5,6±0,04	3,71±0,04/-	2,90±0,03/-	-
ТГ, ммоль/л	1,25±0,03	1,69±0,03/+	2,69±0,02/+	1
Ранг отличий		1	1	1
Общие отличия		1	1	1

Обозначения: контроль — данные обследования здоровых лиц, Тр — трактовка отличий от нормы, отсутствие маркировки — нет достоверных отличий, — снижение от нормы, + стимуляция, при P < 0,05, 1 ранг– значительные (>66 %) отличия от нормы.

При отягощении псориаза метаболическим синдромом, на фоне сохранения общего профиля качественных вариаций параметров, наблюдается количественное их усугубление, относительно монопатологии. Так, при прямом сопоставлении слагаемых иммуно-метаболического статуса у больных установлено достоверное отличие при комплексной патологии по всем 26 показателям. При этом у пациентов с Пс + МС в числе стимулированных значились — индекс массы тела, 5 тестов углеводного обмена (глюкоза, инсулин, гликолизированный гемоглобин, С-пептид, индекс резистентности к инсулину); липидные показатели (ОХ, ЛПВП, окисленные ЛПНП, коэффициент атерогенности); антиоксидантные механизмы (ОАО, ООС, СОД); про- и противовоспалительные цитокины (ИЛ 1, 4, 6, 8, ФНО, ИНФ- γ); эндокринологические параметры (лептин, АКТГ, кортизол, СТГ, ТГ, бета-эндорфин).

При определении рейтинга отличий сгруппированных лабораторных показателей от нормативных значений у пациентов обеих групп по шкале — значительные, средние, несущественные, изменения оказались недемонстративными, с максимальной выраженностью во всех случаях.

Таблица 9

Влияние метаболического синдрома на иммуно-лабораторные расстройства при заболеваниях различного генеза в формализованной ранговой оценке

Заболевание	Сгруппированные показатели					Сумма рангов гов
	Угл.	Лип.	АОС	Цит.	Энд.	
Псориаз	54 / 2	51 / 2	35 / 2	19 / 1	55 / 2	9 / 2
Псориаз+ МС	43 / 1	42 / 1	31 / 1	19 / 1	30 / 1	5 / 1
ИБС	43 / 2	17 / 2	46 / 2	61 / 2	82 / 2	10 / 2
ИБС+ МС	28 / 1	16 / 1	34 / 1	58 / 1	76 / 1	5 / 1

Обозначения: числитель — сумма рейтинговых номеров показателей, знаменатель — величина ранга, 1, 2 — максимальное и минимальное отличие сгруппированных параметров от уровня нормы.

Применение другой версии рейтингового анализа результатов по модулям К_j, выявило, что метаболическая патология способствовала более выраженной активации параметров: углеводного, липидного обменов, АОС, эндокринологического статуса, с однотипной количественной реакцией цитокинов (19 и 19 рангов). При этом сигнальными среди всех изученных показателей больных с Пс и Пс + СМ, согласно ФРИСис, оказались цитокины: ИЛ1⁺₂ ИЛ6⁺₃ ФНО⁺₃ и ИЛ6⁺₃ ФНО⁺₃ ИЛ4⁺₃, но с варибельным набором, порядком, степенью изменений ключевых параметров в формулах, табл.

Таблица 10

Влияние метаболического синдрома на сигнальные тесты иммуно-лабораторных расстройств и мишеней вариантов лечения больных псориазом

Формулы	Псориаз	Псориаз + метаболический синдром				
		Тр. лечение		Тр.лечение +Ли		
		10—12 дн	3 мес	10—12 дн	3 мес	
ФРИСис	ИЛ1 ⁺ ₂ ИЛ6 ⁺ ₃ ФНО ⁺ ₃	ИЛ6 ⁺ ₃ ФНО ⁺ ₃ ИЛ4 ⁺ ₃				
ФСП	СОД ⁻ ₂ ИЛ4 ⁺ ₃ НОМАИР ⁺ ₃					
ФМИ			КХА ⁻ ₁ ЛПВП ⁻ ₁ ЛПНП ⁻ ₁	ИЛ4 ⁻ АКТГ ⁻ ₁ НβIс ⁻ ₁	ИЛ6 ⁻ ИЛ4 ⁻ ₂ ИЛ8 ⁻ ₂	ИЛ4 ⁺ ₂ ИНФγ ⁺ ₂ ИЛ8 ⁺ ₂
ФМИсоб ЛИ			10—12 дней ИЛ4 ₃ КХА ⁻ ₂ ИЛ1 ⁻ ₂		3 мес ТГ ⁺ ₃ ЛПВП ⁺ ₃ ЛПНП ⁺ ₃	
ФРИСит			ФНО ⁻ ₂ ИНФ-γ ⁺ ₂ ИЛ6 ⁻ ₂	ИЛ4 ⁺ ₃ ИЛ6 ⁺ ₃ ИЛ8 ⁺ ₃	ХСобщ ⁺ ₂ ИЛ6 ⁺ ₃ ОАА ⁻ ₂	ООС ⁻ ₁ ТГ ⁺ ₃ АКТГ ⁻ ₁

Обозначения: см. выше.

Согласно полученным данным, при анализе количественных вариаций лабораторных параметров от уровня нормы под влиянием двух вариантов лечения (Тр и Тр + Ли), больных, в два срока определения (10—12 дней и 3 мес) выявлена однотипная картина сохранения профиля исходных изменений: стимуляции углеводных, ос-

новых липидных, всех цитокиновых, большинства эндокринологических показателей, ООС на фоне снижения ОАО, СД, ЛПВП, β -эндорфина и др. В итоге эффективность двух вариантов лечения комплексной патологии относительно нормальных значений здоровых лиц оказалась минимальной.

В тоже время при сопоставлении результативности традиционного и комплексного с Ли лечения между собой, в остром (10—12 дней) и отсроченном (3 мес) периодах, выявлена реализация модулирующего эффекта немедикаментозного фактора — достоверно значительная супрессия исходно завышенных и стимуляция — заниженных лабораторных параметров больных.

Таблица 11

Нормализующий эффект дифференцированного лечения больных псориазом с признаками метаболического синдрома

Показатели	Варианты лечения						До лечения
	10—12 дней			3 мес			
	Тл	Тл+Ли	Тл+Ли от Тл	Тл	Тл+Ли	Тл+Ли от Тл	
1	2	3	4	5	6	7	8
Показатели углеводного обмена							
Глюкоза	+	+	-	+	+	-	+
Инсулин	+	+	-	+	+	-	+
Hb A1c	+	+	-	+	+	-	+
C-пептид	+	+	-	+	+	-	+
НОМАIR	+	+	-	+	+	-	+
Ранг эфф.	1/III	1/III	1/I	1/III	1/III	1/I	1 / I
Показатели липидного обмена							
ХС общ	+	+	-	+	+	-	+
ХС ЛПВП	-	-	+	-	+	+	-
ХС ЛПНП	+	+	-	+	+	-	+
КХА	+	+	-	+	+	-	+
ЛПНПок.	+	+	-	+	+	-	+
Ранг эфф.	1/III	1/III	1/I	1/III	1/III	1/I	1 / I

1	2	3	4	5	6	7	8
Показатели АОО							
ОАА	-	-	+	-	-	+	-
ООС	+	+	-	+	+	-	+
СОД	-	-	+	-	-	+	-
Ранг эфф.	1/III	1/III	1/I	1/III	1/III	1/I	1 / I
Цитокины							
ИЛ-1	+	+	-	+	+	-	+
ИЛ-4	+	+	-	+	+	-	+
ИЛ-6	+	+	-	+	+	-	+
ИЛ-8	+	+	-	+	+	-	+
ИНФ-γ	+	+	-	+	+	-	+
ФНО	+	+	-	+	+	-	+
Ранг эфф.	1/III	1/III	1/I	1/III	1/III	1/I	1 / I
Показатели эндокринного статуса							
Лептин	+	+	-	+	+	-	+
АКТГ	+	+	-	+	+	-	+
Кортизол	-	-	+	-	-	+	-
СТГ	+	+	-	+	+	-	+
β-эндорфин мкг/мл	-	-	+	-	-	+	-
ТГ	+	+	-	+	+	+	+
Ранг эфф.	1/III	1/III	1/I	1/III	1/III	1/I	1 / I
Общая норм.	III	III	I	III	III	I	I

Обозначения: I, II, III — значительный, средний, несущественный уровни эффективности лечения, остальные обозначения, см. выше.

Выявленную монотонную количественную динамику слагаемых лабораторного статуса больных от уровня нормы под влиянием двух вариантов лечения в два срока обследования мы объясняем

наличием признаков метаболического синдрома, что, однако, сочеталось с существенной качественной реакцией по типовым формулам, выявленным точечным математическим анализом.

Так, ФМИ комплексной иммунотерапии (Тл + Ли) в два срока исследования отличались по всем слагаемым: ИЛ6⁻₂, ИЛ4⁻₂, ИЛ8⁻₂ и ИЛ4⁺₂, ИНФγ⁺₂, ИЛ8⁺₂. Дополнительное определение ФМИсб Ли, независимой от традиционного лечения, подтвердило эту закономерность: 10—12 дней — ИЛ4⁻₃, КХА⁻₂, ИЛ1⁻₂ и 3 мес — ТГ⁺₃, ЛПВП⁺₃, ЛПНП⁻₃.

Таким образом НИЛИ при раннем обследовании обуславливает преимущественную супрессию уровня противовоспалительного ИЛ4, коэффициента атерогенности, ИЛ1; а в более позднем реализует другой механизм действия — стимуляцию образования ТГ, концентрации ЛПВП на фоне снижения содержания ЛПНП.

Ишемическая болезнь сердца с метаболическим синдромом (ИБС + МС). Результаты оценки влияния метаболического синдрома на лабораторный статус пациентов с ИБС, представленные в таблице 12, свидетельствуют иной механизм комплексной патологии.

Таблица 12

Влияние метаболического синдрома на иммуно-лабораторные расстройства у больных ИБС

Показатели	Контроль нормы n=50	ИБС n=60 / тр	ИБС + МС n=60 / тр	ИБС + МС от ИБС
1	2	3	4	5
Показатели углеводного обмена				
Глюкоза, ммоль/л	1,87±0,19	2,63±0,57 / +	3,39±0,6 / +	+
Инсулин, мкМЕ/мл	6,29±0,19	9,51±0,1 / +	15,51±0,2 / +	+
Hb A1c%	4,4±0,1	5,3±0,4	7,1±0,9 / +	+
C-пептид, нг/мл	1,87±0,19	2,63±0,77	3,39±0,6 / +	
НОМА-IR, ед.	1,32±0,3	2,40±0,52 / +	5,2±0,11 / +	+

1	2	3	4	5
Ранг отличий		2	1	1
Показатели липидного обмена				
ХС общ, ммоль/л	4,02±0,7	5,61±0,87 / +	6,72±0,6 / +	
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,47±0,38	1,1±0,18	0,87±0,2 / -	
ЛПНП окисл, нг/мл	57,5±0,7	101,6±0,3 / +	137,5±0,42 / +	
Ранг отличий		1	1	3
Показатели антиоксидантной системы				
ОАА, мкмоль/л	58,8±0,12	41,6±0,16 / +	26,8±0,17 / +	
ООС, мкмоль/л	1,82±0,15	2,65±0,44 / +	3,24±0,47 / +	
СОД, нг/мл	0,86±0,14	0,58±0,31	0,35±0,25 / +	
Ранг отличий		1	1	3
Цитокины				
ИЛ-1β	1,15±0,22	2,82±0,11 / +	5,02±1 / +	+
ИЛ-4, пг/мл	5,13±0,19	4,71±0,15 / -	2,75±0,96 / +	
ИЛ-6, пг/мл	2,69±0,77	6,2±0,18 / +	9,94±0,3 / +	
ИЛ-8, пг/мл	3,42±0,72	22,6±0,41 / +	36,6±0,44 / +	+
ИНФ-γ, пг/мл	16,2±0,24	69,8±0,11 / +	101,2±0,17 / +	+
ФНО, пг/мл	3,99±0,8	13,53±0,4 / +	24,5±0,8 / +	
Ранг отличий		1	1	2
Показатели эндокринологического статуса				
Лептин, нг/мл	5,52±0,49	12,8±0,94	27,2±0,18 / +	
АКТГ, пг/мл	12,45±0,37	15,4±0,35	19,4±0,6 / +	
Кортизол, мкг/дл	13,08±0,4	16,76±0,51	23,4±0,59 / +	

1	2	3	4	5
β-эндорфин, мкг/мл	4,98±0,15	4,23±0,14	3,26±0,17 / +	
ТГ, ммоль/л	1,19±0,17	1,61±0,1 / +	2,7±0,12 / +	+
Ранг отличий		3	1	3
Общие отличия		2	1	2

Обозначения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, 1, 2, 3 — значительные (> 66 %), средние (33—66 %), незначительные (<33 %), отличия от нормативного уровня, остальные обозначения, см. выше.

Так, отягощение ИБС МС почти в 100 % обусловило стимуляцию углеводных, липидных, АОС, цитокиновых, эндокринологических показателей, в то время как при одной ИБС 7 тестов не отличались от нормы — гликолизированный гемоглобин, С-пептид, ЛПВП, СОД, лептин, АКТГ, кортизол, β-эндорфин. При прямом сопоставлении величин параметров у пациентов с ИБС и ИБС + МС у вторых показано достоверное увеличение тестовых реакций различных видов обмена: глюкозы, инсулина, Нβ А1с, НОМАIR, ИЛ-1β, ИЛ8, ИНФ-γ, ТГ. Использование двух вариантов формализованной ранговой оценки подтвердило феномен утяжеления выраженности изменений лабораторного статуса у больных ИБС под влиянием метаболического синдрома. При этом наборы ключевых слагаемых ФРИС (ХСобщ₂⁺, НОМАIR₃⁺, Гл₂⁺ и ТГ₂⁺, ХСобщ₃⁺, С-пептид₃⁺), рассчитанных от нормативного уровня и ФСП — тоже от уровня ИБС, (НОМАIR₃⁺, ИЛ1 β₃⁺, ТГ₃⁺), оказались дифференцированными по всем составляющим, свидетельствуя различные механизмы влияния на лабораторный статус пациентов моно и комбинированной патологии.

Анализ количественных характеристик действия Тл и Тл + Ли на больных с комплексной патологией на 10—12 дни и 3 мес показал их определенную вариабельность.

Например, в остром периоде наблюдений (10—12 дней) отличия от нормы параметров углеводного и цитокинового обмена у па-

циентов, получивших два варианта лечения оказались идентичными — по 4 теста из 5 и 6 из 6; тоже липидных и АОС более выраженными после Тл (по 3 из 3), против Тл + Ли 9 (2 из 3); тоже эндокринологических — наоборот (3 и 2 из 5). Однако математически эта динамика оказалась недостоверной, поскольку итоговая результативность в рангах была несущественной.

Таблица 13

Нормализующий эффект дифференцированного лечения больных ИБС с признаками метаболического синдрома

Углеводный Показатели	Варианты лечения						До лечения
	10—12 дней			3 мес			
	Тл	Тл+Ли	Тл+Ли от Тл	Тл	Тл+Ли	Тл+Ли от Тл	
1	2	3	4	5	6	7	8
Показатели углеводного обмена							
Глюкоза	+	+		+	+		+
Инсулин	+	+	-	+			+
Hb A1c	+	+		+	+		+
C-пептид							+
НОМАIR	+	+	-	+	+	-	+
Ранг эфф.	1/III	1/III	2/II	1/III	2/II	3/III	
Показатели липидного обмена							
ХС общ	+	+		+		-	+
ХС ЛПВП	-						-
ЛПНП ок.	+	+	-	+	+	-	+
Ранг эфф.	1/III	1/III	2/II	1/III	2/II	1/I	
Показатели антиоксидантной системы							
ОАА	-	+	+	-	+	+	-
ООС	+		-	+		-	+
СОД	-	+		-	+		-
Ранг эфф.	1// III	1/III	1/I	1/III	1/III	1/I	

1	2	3	4	5	6	7	8
Цитокины							
ИЛ-1 β	+	-	-	+	-	-	+
ИЛ-4	-	+	+	-	+		-
ИЛ-6	+	+	-	+	+	-	+
ИЛ-8	+	+	-	+	+	-	+
ИНФ- γ	+	+	-	+	+	-	+
ФНО	+	+	-	+	+	-	+
Ранг эфф.	1/III	1/III	1/I	1/III	1/III	1/I	
Показатели эндокринологического статуса							
Лептин	+	+	-	+	+	-	+
АКТГ		+		+			+
Кортизол							+
β -эндорфин							-
ТГ	+	-	-	+	-	-	+
Ранг эфф.	2/II	2/II	2/II	1/III	2/II	2/II	
Общая норм.	III	III	II	III	II	II	

Обозначения: см. выше.

Через 3 мес под влиянием Тл + Ли в отличие от Тл был документирован более высокий нормализующий эффект относительно параметров здоровых лиц по показателям углеводного, липидного обменов и эндокринологическим факторам адаптации, что обусловило повышение общей действенности лечения. Иными словами в отсроченный период наблюдения результативность немедикаментозной терапии значимо возросла.

При количественном сравнении нормализующего действия Тл + Ли и Тл через 10—12 дней между собой была показана преимущественная коррекция изменений углеводного, липидного, антиоксидантного, цитокинового обменов, через 3 мес тоже — липидного, антиоксидантного, цитокинового и — эндокринологических показателей.

*Влияние метаболического синдрома на сигнальные тесты
иммуно-лабораторных расстройств и мишеней
вариантов лечения больных с ИБС*

Формулы	ИБС	ИБС + метаболический синдром				
		Тр. лечение		Тр. лечение + Ли		
		10—12 дн	3 мес	10—12 дн	3 мес	
ФРИСис	ХСобщ ₂ ⁺ НО- МАИР ₃ ⁺ Гл ₂ ⁺	ТГ ₂ ⁻ ХСобщ ₃ ⁺ С-пептид ₃ ⁺				
ФСП	НОМАИР ₃ ⁺ ИЛ1β ₃ ⁺ ТГ ₃ ⁺					
ФМИ Ли			ООС ₁ ⁻ СОД ₁ ⁺ ИНФγ ₁ ⁻	ИЛ6 ₁ ⁻ ФНО ₁ ⁻ ООС ₁ ⁻	ИЛ8 ₃ ⁻ ИНФγ ₃ ⁻ ФНО ₃ ⁻	ИЛ4 ₂ ⁺ ИНФγ ₂ ⁻ ИЛ8 ₂ ⁻
ФМИсоб Ли			10—12 дней ИЛ4 ₂ ⁺ ИЛ6 ₂ ⁻ ИЛ1β ₂ ⁻	3 мес НОМАИР ₂ ⁻ ИЛ6 ₂ ⁻ ИНФ-γ ₂ ⁻		
ФРИСит			ИЛ8 ₃ ⁺ ИНФ-γ ₃ ⁺ ФНО ₃ ⁺	ИНФ-γ ₃ ⁺ ИЛ8 ₃ ⁺ ОАА ₂ ⁻	ИНФ-γ ₃ ⁺ ЛПНП ₃ ⁺ АКТГ ₂ ⁺	ФНО ₃ ⁺ ЛПНП ₃ ⁺ ИНФ-γ ₃ ⁺

Обозначения: см. выше.

Дополнительную информацию дает определение качественных механизмов мобильного действия дифференцированного лечения больных.

Установлено, что ключевыми мишенями ФМИ Тл и Тл + Ли в разные сроки обследования на данной клинической модели, соответственно являлись для Тл — дисбаланс факторов антиоксидантной системы — ООС, СОД с снижением уровня ИНФ-γ и — подавление образования провоспалительных цитокинов — ИЛ6, ФНО, общей окислительной способности; для Тл + Ли, соответственно — торможение синтеза исходно повышенного уровня цитокинов — ИЛ8, ИНФ γ, ФНО и — стимуляция противовоспалительного ИЛ 4 на фоне супрессии интерферона альфа, интерлейкина 8. При этом независимый от традиционного лечения «собственный»

эффект Ли (ФМИсоб) через 10—12 дней — 3 мес — при двух нозоформах заболеваний — ИЛ4⁺₂ ИЛ6⁻₂ ИЛ1β⁻₂ и НОМАIR⁻₂ ИЛ6⁻₂ ИНФ-γ⁻₂ оказался отличным по двум слагаемым из трех.

Определение ФРИСит, т. е. ключевой нормализующей коррекции использованных вариантов лечения ИБС + МС показало принципиальной иной механизм итоговой иммунопатологии. Через 10—12 дней после Тл отмечалось изменение уровня цитокинов (ИЛ8⁺₃ ИНФ-γ⁺₃ ФНО⁺₃), через 3 мес — цитокинов и фактора АОС (ИНФ-γ⁺₃ ИЛ8⁺₃ ОАА⁻₂); после применения Тл + Ли — интерферона, липопротеидов низкой плотности, АКТГ (ИНФ-γ⁺₃ ЛПНП⁺₃ АКТГ⁺₂) и — двух цитокинов, липидов низкой плотности (ФНО⁺₃ ЛПНП⁺₃ ИНФ-γ⁺₃). Сравнение формул выявляет существенное расхождение ключевого состава на 100 или 66 %.

Значительный интерес вызывает феномен определяющего влияния на набор «собственных» мишеней действия одного варианта лечения — НИЛИ патогенеза заболеваний и срока обследования больных: для Пс + МС -10—12 дней — 3 мес — ИЛ4⁺₃ КХА⁻₂ ИЛ1⁻₂ — ТГ⁺₃ ЛПВП⁺₃ ЛПНП⁻₃; тоже для ИБС + МС — ИЛ4⁺₂ ИЛ6⁻₂ ИЛ1β⁻₂ — НОМАIR⁻₂ ИЛ6⁻₂ ИНФ⁻₂. В принципе выявленный дифференцированный состав ключевых формул ставит под сомнение наличие у Ли фиксированных паспортных мишеней.

В таблице 15 обобщены итоги выявления представительства сгруппированных по видам обмена лабораторных параметров в диагностически значимых ключевых слагаемых — ФРИС, ФСП, ФМИ, ФМИсоб. Установлено, что при псориазе, осложненным метаболическим синдромом, преимущественным было изменение цитокиновых (69,7 %) и менее существенным (21,2 %) липидных параметров, при ИБС + МС, соответственно -цитокиновых (66,7 %) и прочих — углеводных (23,0 %), липидных и АОС (12,1 и 12,1 %).

Таким образом полученные данные свидетельствуют, что при заболеваниях различного генеза при формировании признаков метаболического синдрома определяется: количественное усугубление изменений параметров углеводного, липидного, цитокинового обменов, свободно-радикального окисления липидов и белков, эндогенной антиоксидантной системы и эндокринологических факторов, в основном с стимулирующим вектором; преимущественная

вариация образования про- и противовоспалительных цитокинов; качественно монотонная и количественно недостоверная динамика лабораторных параметров от нормативных значений под влиянием традиционного лечения на протяжении 10 дней — 3 месяцев наблюдений; повышение нормализующей эффективности общепринятых лекарственных средств за счет НИЛИ; определяющее влияние патогенеза заболеваний на сигнальные мишени вариантов комплексного дифференцированного лечения больных и отдельно — одного немедикаментозного фактора.

Таблица 15

Представительство сгруппированных лабораторных показателей в ключевых тестах больных в %

Показатели	Заболевания	
	Псориаз + МС	ИБС + МС
Углеводные	3,0	23,0*
Липидные	21,2*	12,1*
Цитокиновые	69,7*	66,7*
АОС	6,0	12,1*
Эндокринологические	9,0	6,1

Обозначения: * достоверность отличий при $P < 0,05$.

Глава 7 Иммуно-окислительный стресс при различных заболеваниях (совместно с проф. М. А. Луцким)

Регуляция гомеостаза характеризуется одновременным участием различных физиологических реакций, в первую очередь иммунологических, ассоциированных с биохимическими с образованием единого симптомокомплекса (метаболического иммунитета), в основе которого лежат отдельные клетки с нарушенным обменом, расположенные в различных органах и тканях (Мейнел и др., 2007, А. Б. Полежаев и соавт., 2008, А. Б. Полежаев, 2008, А. М. Земсков и соавт., 2007).

7.1 Рассеянный склероз

Целью проведенного исследования явилось изучение особенностей изменений метаболического иммунитета у больных в зависимости от клинических особенностей рассеянного склероза (РС). Под наблюдением находилось 160 пациентов, страдающих первично или вторично-прогрессирующей (ППФ, ВПФ) и ремиттирующими формами рассеянного склероза (РС) в стадии обострения или ремиссии (РФС_о, РФС_р) (М. А. Луцкий и соавт., 2011, 2016, А. М. Земсков и соавт., 2013).

Все больные были разделены на 4 группы, по 40 чел у которых стандартными способами оценивали **гематологические маркеры** — лейкоциты (Л), лимфоциты (Лф), эритроциты (Эр), гемоглобин (Нб), эозинофильные (Эф), палочко- и сегментоядерные лейкоциты (ПЯ, СЯ), моноциты (М), СОЭ; **биохимические тесты** — глюкозу крови (Гл), амилазу крови (Ак), АСАТ, АЛАТ, общий билирубин (Обл), мочевины (М), холестерин (Х), липопротеиды (ЛПП), общий белок (Об); **иммунологические показатели** — Т-клетки (Т); Т-хелперы (Тх); Т-цитотоксические (Тц); Т-активные (Так); натуральные киллеры регуляторы (НКр); натуральные киллеры цитотоксические (НКц); натуральные киллеры тимусзависимые (НКт); Т-регуляторы (Тр); лимфоциты с HLADR (HLA), В-клетки (В); иммунные глобулины (Ig); циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК); молекулы средней массы (МСМ); лейкоциты с интегриновыми рецепторами CD11 β (ЛИН); фагоцитарный показатель и число (ФП, ФЧ); спонтанный и активированный тесты с нитросиним тетразолием (НСТ_{сп}, НСТ_{ак}), ИЛ — интерлейкины 4,6,8 (ИЛ 4,6,8); ФНО — фактор некроза опухолей α ; Ма — маркер апоптоза (CD95); **метаболические параметры** — первичные, вторичные, конечные продукты свободнорадикального окисления липидов и белков (СРО) — диеновые конъюгаты (ДК), кеттодины (КТ), малоновый диальдегид (МДА), флюоресцирующие основания Шиффа (ОШ); **тоже антиоксидантной защиты** — общие, небелковые, белковые тиолы (ОТ, НТ, БТ), витамин Е (ВЕ), восстановленный глутатион (ВГ), антирадикальная активность липидов крови (АРЛ), общая антиокислительная активность (ОАО), активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (К), пе-

роксидазы (П), церулоплазмина (Цп), глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), пероксидазной резистентности эритроцитов (ПРЭ).

Для удобства анализа лабораторные показатели группировали по звеньям: **гематологическое** — Л, Лф, Эф, ПЯ, СЯ, М, СОЭ, Эр, Нв; **клеточное** -CD3, CD4, CD8, CD11 β , CD16; **гуморальное** — CD19, Ig A, Ig M, IgG, ЦИК, ИЛ4, ИЛ8); **фагоцитарное** -ФП, ФЧ, НСТп, НСТак; **СРО** — ДК, КТ, МДА, ОШ, СОАК, БС; **АОС** — ОТ, НТ, БТ, ВГ, ВЕ, АРЛ, ОАО, СОД, К, П, Ц, ГП, ГР, ПРЭ, МОА.

Математическая обработка данных включала: рандомизацию, репрезентативность групп больных; использование параметрических и непараметрических статистических критериев; применение частотного, результирующего частотного, графического, корреляционного, рангового, рейтингового анализов; с формализацией закономерностей в виде формул: гематологических расстройств (ФГР), расстройств иммунной системы (ФРИС), метаболических расстройств (ФМС), определение лабораторных маркеров групп риска (А. М. Земсков и соавт., 2015).

Алгоритм трактовки итогов лабораторного обследования пациентов данных **на первом уровне** включал определение общей тенденции (вектора) изменений средних значений параметров в сторону стимуляции или супрессии от нормативных значений; **на втором, третьем** осуществлялась уточняющая диагностика патологии по частотному и результирующему частотному анализам, выявляющим риск индукции патологии конкретных показателей в популяции больных; **на четвертом** конкретизировались вариации гематологических тестов и слагаемых клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета; **на пятом** реализовалась точечная диагностика — опорных составляющих формул — гематологических, иммунологических, метаболических расстройств; **на шестом** оценивалось напряжение в иммуно-метаболической системе по образованию сильных корреляционных связей (с коэффициентом $>0,6$) ключевыми тестами отобранных типовых формул; **на седьмом** с помощью рангового метода выстраивался итоговый рейтинг снижающейся выраженности лабораторных отличий отдельных клинических вариантов заболеваний.

Как следует из полученных результатов у пациентов с ППФ наблюдался лейкоцитоз, эозинофилия, накопление зрелых гранулоцитов, ускоренное СОЭ, увеличение уровня Т-лимфоцитов, НКт, Ма, IgA, ЦИК, дисбаланс регуляторных субпопуляций (Тх / Тц), про / противовоспалительных цитокинов (ИЛ4 / ИЛ8), поглотительной и метаболической способности фагоцитов (ФП / НСТсп). В итоге показана стимуляция показателей в 33 % против 11 сниженных, что в ранговой оценке является достоверно средним. Частотный и результирующий частотный анализы в принципе подтвердили феномен преобладания общей активации параметров и, особенно, слагаемых гематологического и клеточного звеньев иммунитета. Применение К_j выявило ключевые показатели (формулы) гемато-иммунологических нарушений: $СЯ^+_2 ЭФ^+_2 Л^+_2$ и $Тх^+_3 Т^+_3 Ма^+_2$.

При этом у больных с ВПФ РС сформировалась стимуляция 42 и супрессия 17 % лабораторных тестов. В числе активированных значились — Т-клетки, Тх, НКц, носители HLADR, CD11β, В-лимфоциты, IgG, ЦИК, ФНО, ФП, НСТсп, что сочеталось с дефицитом лишь двух параметров — Тц, ИЛ4. Учет вектора распределения изменений сгруппированных параметров выявил преобладание стимуляции 4 звеньев — гематологического, клеточного, гуморального и фагоцитарного, с сигнальными параметрами: $СЯ^+_2 Лф^+_2 Л^+_1$ и $IgM^+_3 ФП^+_2 Тх^+_3$.

У пациентов РС в стадии обострения, показано достоверное изменение 4 гематологических маркеров воспаления в сочетании с накоплением Т-клеток, Тх, трех видов НК (регуляторных, цитотоксических, тимусзависимых), носителей кластера дифференцировки CD95⁺. При этом была установлена супрессия — по Тц, Так, Тр лимфоцитам. Гуморальное звено оказалось активированным по В-клеткам, Ig M, аутоагрессивным ЦИК, провоспалительному ФНО; фагоцитарное — равномерно расбалансированным. Итоговый вектор положительной и отрицательной динамики лабораторных параметров соответствовал 42 и 14 %. Детализация нарушений отдельных звеньев иммунитета показала, что вариации гематологических, клеточных, гуморальных тестов были направлены в основном в сторону стимуляции. Ключевые ФГР и ФРИС, включали — $СЯ^+_2 М^-_2 Лф^+_2$ и $Нкр^+_3 НКт^+_3 ЦИК^+_3$.

У пациентов с РС в стадии ремиссии, вариации гематоиммунологических тестов, оказались более чем скромными. И действительно, количественные отличия суммы параметров от заданного уровня оказались недостоверными. Качественно от нормативных значений установлено увеличение содержания — Т-клеток, НКц, носителей антигена HLADR, В-лимфоцитов, Ig A, ЦИК, величины НСТсп, на фоне уменьшения уровня IgG, ИЛ 4. Определение достоверности стимулирующего / супрессирующего вектора вариаций сгруппированных параметров показало его значимость лишь по Т-В-зависимым показателям. При этом состав ключевых формул ФГР и ФРИС определялся набором следующих показателей — $СЯ_2^+ M_2^- L_1^+$ и $ЦИК_3^+ IgA_2^+ T_2^+$.

При сопоставлении данных лабораторного обследования больных с различными формами и стадиями рассеянного склероза (ППФ, ВПФ, Рфсо, РФср) была показана итоговая активация иммунного статуса с различным вовлечением в стимуляцию отдельных звеньев иммунитета: при ППФ — клеточного; при ВПФ — клеточного, гуморального, фагоцитарного; при Рфсо — клеточного, в меньшей степени гуморального; при РФср — наоборот — гуморального и клеточного. Указанные данные подтверждаются анализом ключевого состава ФРИС: при ППФ (Tx_3^+ , T_3^+ , Ma_2^+), ВПФ (IgM_3^+ , $ФП_2^+$, Tx_3^+), РТсо ($НКр_3^+$, $НКт_3^+$, $ЦИК_3^+$), РТср ($ЦИК_3^+$, IgA_2^+ , T_2^+), свидетельствующие формирование клеточного, смешанного, Т-В-или В-Т зависимого патогенеза рассеянного склероза, что указывает на преимущественное вовлечение в патологический процесс конкретных звеньев иммунитета, персонифицирует ключевые лабораторные параметры, детализирует вектор и степень их изменений, обозначает мишени лечебной направленной иммунокоррекции. Важное значение для практики является определение итогового рейтинга снижающейся выраженности отличий лабораторных показателей от нормативных значений здоровых лиц:

- ремиттирующая форма;
- стадия обострения;
- первично-прогрессирующая форма;
- ремиттирующая форма, стадия ремиссии и вторично-прогрессирующая форма заболевания.

Рейтинг выраженности гемато-иммунологических расстройств
различных клинических вариантов рассеянного склероза

Нозо-формы	Анализ гемато-иммунологических показателей			Анализ звеньев иммунитета				К.с.	Сумма рангов / отличий
	по сред.	по ч. а.	по р. ч. а.	Гм	К	Г	Ф		
	Вектор / ранг	Вектор / ранг	Вектор / ранг	Вектор / ранг	Вектор / ранг	Вектор / ранг	Вектор / ранг		
ППФ	+33/- 11° 44/2	+44/- 14° 26/3	+28/- 6° 33/2	+50/- 0° 50/2	+36/9° 55/2	+20/- 20 40/2	+14/- 14 29/3	9/2	18/11
ВПФ	+22/- 8 42/2	+39/- 11° 25/3	+31/- 0° 31/3	+25/- 0° 25/3	+45/- 9° 55/2	+40/- 10° 50/2	+29/- 0° 29/3	10/1	19/1
РФ со	+42/- 14° 56/2	+39/- 17° 28/3	+33/- 17 50/2	+50/- 0° 50/2	+55/- 27° 82/1	+40/- 0° 40/2	+29/- 29 57/2	8/2	16/11
РФ ср	+22/- 8 31/3	+28/- 14 21/3	+24/- 8 33/2	+13/- 13 25/3	+35/- 0° 36/2	+50/- 0° 50/2	+14/- 14 29/3	12/1	21/1

Обозначения: сред. — средние значения, ч. а., ч. а.р. — частотный, результирующий частотный анализы, вектор — направление динамики в%, +, — стимуляция, супрессия показателя, * — достоверность отличий при $P < 0,05$, Гм — гематологическое, К, Г, Ф — клеточное, гуморальное, фагоцитарное звенья иммунитета, К.С. — корреляционные связи, 1—3 в знаменателе — значительный, средний, несущественный ранг изменений; I—IV — минимальная и возрастающая выраженность отличий.

Результаты изучения метаболических показателей больных и их анализ обобщены. Конкретно установлено, что у больных с Ртсо отмечалась активация всех факторов СРО: при ВПФ и РТср — малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, оснований Шиффа, при ППВ вместо ДК, стимулировались кеттодины. Из параметров неферментативной защиты в трех клинических случаях (ППФ, ВПФ, Ртср) регистрировалось подавление общих тиолов, накопление витамина Е, при ВПФ дополнительно — торможение антирадикаль-

ной активности липидов, при Ртсо — уменьшение уровня ВЕ, увеличение — ОТ, перекисной активности эритроцитов. Общим в реакции ферментативной антирадикальной защиты больных с ППФ и ВПФ был рост уровня циркулоплазмина, глутатинпероксидазы, глутатионредуктазы; при Ртсо — дисбаланс ЦП, каталазы и ГП; при РТср — потенцирование образования К.

Таблица 17

Ключевые показатели типовых формул гемато-иммуно-метаболических расстройств у больных рассеянным склерозом

Варианты рассеянного склероза	Формулы гематологических расстройств (ФГР)	Формулы расстройств иммунной системы (ФРИС)	Формулы метаболических расстройств (ФМР)
ППФ	$СЯ_2^- ЭФ_3^+ Л_3^-$	$Тх_3^+ Т_3^- Ма_2^+$	$МДА_3^+ ВЕ_3^+ ГР_3^-$
ВПФ	$СЯ_2^- ЛФ_2^+ Л_1^+$	$IgM_3^+ ФП_2^+ Тх_3^+$	$МДА_3^+ ЦП_3^+ ОШ_3^+$
РФ со	$СЯ_2^- М_2^- ЛФ_2^+$	$НКр_3^+ НКт_3^+ ЦИК_3^+$	$ПРЭ_3^+ МДА_3^+ ОТ_3^+$
РФ ср	$СЯ_2^- М_2^- Л_1^+$	$ЦИК_3^+ IгA_2^+ Т_2^-$	$МДА_3^+ ОТ_3^- К_2^-$

Обозначения: см. выше.

В целом показано достоверное изменение суммы всех изученных метаболических показателей и обобщенных характеристик отдельных звеньев метаболического иммунитета в зависимости от клинических вариантов рассеянного склероза.

Более детальный анализ вариаций сгруппированных параметров показал значимую активацию свободнорадикального окисления липидов и белков в сочетании с разнонаправленными изменениями неферментативной, и с тенденцией к стимуляции, ферментативной АОС. Снижающейся рейтинг выраженности метаболических расстройств при различных клинических вариантах РС, оказался следующим: значительная активация СРО наблюдалась при ППФ, Ртсо, РТср, средняя — при ВПФ; супрессия АОС (НФЗ + ФЗ) — выраженная — при ППФ, Ртсо, средняя — при ВПФ, незначительная — РТср.

Еще большая детализация изменений отдельных звеньев метаболического иммунитета по векторам вариаций от нормативного уровня показала при ППФ и Ртсо преобладающую стимуляцию параметров СРО и ФЗ; при ВПФ — СРО, ФЗ и торможение — НФЗ; при РТср — активацию СРО, ФЗ.

Использование коэффициента диагностической ценности позволило определить сигнальные тесты формул метаболических расстройств при отдельных клинических вариантах заболевания. Так, при ППФ ведущей оказалась активация малонового диальдегида, витамина Е, снижение — глутатионредуктазы 3 степени; при ВПФ — стимуляция МДА, церулоплазмينا, оснований Шиффа; при РФсо — перекисной активности эритроцитов, МДА, общих тиолов; при РФср — активация МДА, каталазы, уменьшение ОТ. Сравнительный анализ распределения ключевых слагаемых ФМП по отдельным звеньям метаболического иммунитета выявил следующую закономерность: при ППФ ими оказались — СРО, НФЗ, ФЗ; при ВПФ — СРО, ФЗ, СРО; при РТсо- НФЗ, СРО, НФЗ; при РТср — СРО, НФЗ, ФЗ. Таким образом общим механизмом метаболических расстройств при изученных вариантах РС является активация СРО; несостоятельность или интактность НФЗ при ВПФ, ППФ, РТср; тоже ФЗ — при РТср; нормализация антиоксидантной защиты, но не СРО, в стадии ремиссии рассеянного склероза.

Таблица 18

Метаболические показатели у больных рассеянным склерозом

Клиническая форма	ППФ	ВПФ	РТсо	РТср	Доноры
Показатель, единица измерения	Среднее значение				
1	2	3	4	5	6
МДА, мкМ/л крови	1,8±0,2*	1,8±0,1*	1,9±0,2*	2,3±0,2*	1,6±0,1
ДК, отн. ед.опт. пл./мл	0,4±0,06	0,5±0,1*	0,5±0,04*	0,5±0,03*	0,4±0,04

1	2	3	4	5	6
КТ, отн. ед.опт. пл./мл	0,2±0,02'	0,2±0,04	0,2±0,01'	0,2±0,02	0,16±0,02
ОШ, отн. ед.опт. пл./мл ³	41,1±12,5'	42,6±8,7'	51,7±5,9'	51,2±9,7'	30,0±2,9
ОТ, мМ/л	17,3±2,1'	16,6±2,5'	33,1±10,2'	18,3±1,4'	21,5±2,3
НТ, мМ/л	1,9±0,4	1,7±0,5	1,6±0,2	1,9±0,2	2,1±0,3
ВЕ, мкМ/л	40,1±7,8'	35,6±8,3	37,8±5,05'	34,9±4,9'	20,9±3,8
ЦП, мкМ- бензохино- на,/л мин	335,1±37,6'	308,1±37,3'	298,8±30,9'	267,2±18,2	277,2±30,3
СД, усл. ед.акт./мг гемогло- бина	1,6±0,4	1,4±0,3	1,5±0,1	1,5±0,1	1,4±0,2
К, мкМпе- рекиси во- дорода/л мин·10 ³	25,3±4,9	22,0±4,7	29,8±1,7'	28,4±1,3'	23,5±2,0
ГП, мкМ _{G-SH} /л мин·10 ³	16,4±4,17'	18,3±5,1'	7,8±2,3'	14,2±3,4	13,1±1,9
ГР, мкМ _{G-SS-G} /л мин	275,6±22,5'	246,3±27,1'	334,9±44,9	310,9±42,7	337,5±35,4
АОП, лмл ⁻¹ мин ⁻¹ ·10 ⁻³	9,1±3,8	8,7±2,2	8,9±0,9	7,8±0,6	9,9±1,9
ПРЭ, tg ₁ /tg ₂ ·10 ³	366,9±61,3	364,6±53,3	413,1±21,7'	398,7±24,8	379,9±17,2
АРЛ, мм _{допл} /л мин ⁻¹ ·10 ⁻³	60,6±9,7	53,6±10,7'	72,1±5,7	77,4±9,5	61,4±6,3

Обозначения: см. выше.

*Рейтинг выраженности метаболических расстройств
при различных клинических вариантах рассеянного склероза*

Нозоформа	СРО Вектор / ранг	Неферм. звено АОС Вектор / ранг	Ферм.звено АОС Вектор / ранг	Сумма показ. Вектор / ранг	Сумма рангов СРО АОС
ППФ	+75/-0* 75/1	+17/-17 33/2	+40/-20* 60/2	+40/-13* 75/1	1/1 5/1
ВПФ	+75/-0* 46/2	+0/-33* 33/2	40/-0* 60/2	+33/-20 46/2	2/II 6/II
РТсо	+100/-0* 100/1	+60/-20* 60/2	+40/-20* 60/2	+60/-7* 67/1	1/1 5/1
РТср	+75/-0* 75/1	+17/-17 33/2	+17/-0 17/3	+33/-7* 40/2	1/1 7/III

Обозначения: процент измененных параметров, знаменатель — ранг вариаций, остальные обозначения, см. выше.

В таблице представлены математически выделенные иммуно-метаболические факторы риска формирования отдельных форм и стадий рассеянного склероза. Косвенным доказательством некоего единства иммуно-метаболических механизмов патологии является попадание ключевых параметров ФРИС и ФМР в число факторов риска при клинических вариантах РС: при первично-прогрессирующей форме — Т, Тх, и МДА, ВЕ, ГР; при вторично-прогрессирующей — Тх, ФП и МДА, ОШ; при ремиттирующем течении в стадии обострения — НКт, НКц и МДА, ОТ; тоже в стадии ремиссии — ЦИК, IgA и МДА, К.

Таким образом установлена зависимость изменения параметров иммуно-метаболического статуса от клинических форм и стадий рассеянного склероза: преобладание процессов активации защитных реакций с различным вовлечением в патологию конкретных звеньев иммунитета: клеточных при ППФ, смешанных при ВПФ, клеточно-гуморальных при РТсо и РТср; определены сигнальные лабораторные тесты указанных нарушений и общий рейтинг выраженности отличий. Указанная закономерность сочеталась с стимуля-

цией свободного окисления липидов и белков, определенной несостоятельностью или интактностью неферментативной и ферментативной резистентности у пациентов с различными вариантами РС, с формализацией механизмов в виде типовых формул.

Таблица 20

Ключевые иммуно-метаболические факторы риска для клинических вариантов рассеянного склероза

Клинические варианты РС	Показатели	
	Иммунологические	Метаболические
ППФ	Т, Тх, НКт, ЦИК, ФП, НСТсп	МДА, ОШ, ОТ, ВЕ, ЦП, ГП, ГР
ВПФ	Тх, НКц, HLA, В, ФП, НСТсп	МДА, ОШ, ОТ, ГП, ГР
РТсо	Т, Тх, НКт, НКц, В, НСТсп	МДА, ОТ, ВЕ, К, ГП
РТср	HLA, ЦИК, В, IgA, НСТсп	МДА, ДК, ОШ, ОТ, ВЕ, К

Обозначения: жирным выделены слагаемые типовых ФРИС, ФМР, попавшие в число ключевых факторов риска.

7.2 Церебро-васкулярные заболевания

Под наблюдением находилось 160 пациентов с 8 вариантами церебро-васкулярных заболеваний (ЦВЗ) по 20 человек с каждым — гипертонической болезнью I, II, III стадий (ГБ-I, ГБ-II, ГБ-III), гипертоническим кризом (ГК), острой гипертонической энцефалопатией (ОГЭ), транзиторной ишемической атакой (ТИА), ишемическим (ИИ), геморрагическим (ГИ) инсультами, а также 30 здоровых лиц (М. А. Луцкий и соавт., 2012, 2016, А. М. Земсков и соавт., 2013) у которых оценивали параметры гематологического, иммунологического, рутинного биохимического, метаболического статусов и антиоксидантной системы.

В числе изученных параметров у больных с ЦВЗ значились лимфоидные клетки с дифференцировочными маркерами: CD3 + , CD4 + , CD8 + , CD16 + , CD19 + , CD11b + , а так же — IgG, IgA,

IgM, ЦИК, ФП, ФЧ, НСТсп, НСТак, ИЛ-4, ИЛ-8; **метаболические параметры** — первичные, вторичные, конечные продукты свободнорадикального окисления липидов и белков (**СРО**) — диеновые конъюгаты (ДК), кеттодины (КТ), малоновый диальдегид (МДА), флюоресцирующие основания Шиффа (ОШ), СО-концевые остатки аминокислот (СОАК), битирозиновые сшивки (БС); **тоже антиоксидантной защиты** — общие, небелковые, белковые тиолы (ОТ, НТ, БТ), витамин Е (ВЕ), восстановленный глутатион (ВГ), антирадикальная активность липидов крови (АРЛ), общая антиокислительная активность (ОАО), активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (К), пероксидазы (П), церулоплазмина (Цп), глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), пероксидазной резистентности эритроцитов (ПРЭ), метаболиты оксида азота (МОА).

Для удобства анализа лабораторные параметры группировали по звеньям: **гематологическое** — Л, Лф, Эф, ПЯ, СЯ, М, СОЭ, Эр, Нв; **биохимическое** — Гл, АСАТ, АЛАТ, Обл, Моч, Х, ЛПП, Ам, ОБ; для — **клеточное** — CD3, CD4, CD8, CD11 β , CD16; **гуморальное** — CD19, Ig A, Ig M, IgG, ЦИК, ИЛ4, ИЛ8; **фагоцитарное** -ФП, ФЧ, НСТп, НСТак; **СРО** — ДК, КТ, МДА, ОШ, СОАК, БС; **АОС** — ОТ, НТ, БТ, ВГ, ВЕ, АРЛ, ОАО, СОД, К, П, Ц, ГП, ГР, ПРЭ, МОА.

Результаты качественного анализа у больных с церебро-васкулярными заболеваниями вариаций иммуно-метаболического статуса оказались следующими.

При гипертонической болезни I стадии по итогам оценки динамики средних значений параметров и частотному анализу выявлены достоверные изменения двух гематологических, 10 — иммунологических, трех биохимических, одного теста, характеризующего СРО и 5 — АОЗ. Конкретно у больных установлены разнонаправленные изменения лейкоцитов, эозинофилов, увеличение уровня Т-цитотоксических супрессоров, носителей маркера CD16 + , IgA, ЦИК, ИЛ-8, а так же — амилазы, оснований Шиффа, ПРЭ, метаболитов оксида азота, что сочеталось со снижением уровня В-клеток, иммунных глобулинов классов М и G, НСТсп, НСТак, общего билирубина, трех параметров антиоксидантной системы. В качественном плане у пациентов с ГБ-1 документирована активна-

ция Т-супрессорного звена иммунитета, накопление пула незрелых лимфоцитов, IgA, ЦИК, провоспалительного цитокина ИЛ-8, снижение трех факторов гуморального иммунитета, кислородпродуцирующей способности нейтрофилов, дисбаланс АОЗ с стимуляцией двух и супрессией трех ее параметров. Налицо преобладание альтернативных изменений иммунологических и, в меньшей степени, негативных — антиоксидантной системы.

У пациентов с гипертонической болезнью 2 стадии, значимыми оказались вариации 4 гематологических показателей, с преимущественной стимуляцией лимфо — и моноцитарного кровяных ростков, 8 — иммунологических (снижение Т-клеток, Тх, Тц, НСТак, гипериммуноглобулинемия по классу А, накопление НК, ИЛ-4 и 8) тестов; избыток — глюкозы, холестерина, липопротеидов, МДА, оснований Шиффа с падением концентрации диеновых конъюгатов. Из 7 тестов, характеризующих АОС по трем наблюдалось потенцирование, по 4 — угнетение реакций. Налицо монотонные вариации слагаемых иммунологической реактивности с неким количественным и качественным дрейфом значимых метаболических параметров в сторону активации ПОЛ и угнетения АОС относительно более легкого течения патологии.

При гипертонической болезни 3 стадии характер вариаций, в принципе, сохранился. У больных зарегистрирована математически достоверная динамика по 28 параметрам из 55 изученных: 4 — гематологических, 10 — иммунологических, 3 — биохимических, 3 — СРО, 3 — АОС. При этом у пациентов выявлена супрессивная динамика лейкоцитов, эозинофилов, лимфоцитов, носителей кластеров дифференцировки CD3 + , CD4 + , CD19 + , IgG, общих небелковых тиолов, восстановленного глутатиона, общей антиоксидательной, антирадикальной активности липидов крови, каталазы, пероксидазы и позитивная — по моноцитам, СОЭ, натуральным киллерам, IgM и А, ИЛ-4 и 8, мочеvine, холестерину, амилазе, диеновым конъюгатам, кеттодинам, основаниям Шиффа, метаболитам оксида азота. Общими особенностями реакций слагаемых лабораторной сферы у больных со злокачественной артериальной гипертонией является паритетная разнонаправленная вариация иммунологических тестов на фоне гиперпродукции про — и противовоспа-

лительных цитокинов с такой же динамикой гемато-биохимических показателей, что сочеталось с безусловным накоплением продуктов перекисного окисления липидов и угнетением факторов антиоксидантной защиты. По мере утяжеления артериальной гипертонии с 1-й по 3 стадию происходит прогрессивное количественное усугубление патологии с качественным скачком нарушений, свидетельствующим о максимальном подавлении кислородпродуцирующей активности нейтрофилов в сочетании с накоплением лимфоцитов, не несущих рецепторов зрелых Т-, В-клеток на фоне роста концентрации небелковых тиолов, оснований Шиффа, уменьшения концентрации восстановленного глутатиона, антирадикальной активности сыворотки крови и др.

Гипертонический криз способствовал увеличению числа измененных параметров — 31, из них 13 — иммунологических, 5 — биохимических, 4 — гематологических, 9 — антиоксидантных и СРО. Показано, что в числе измененных показателей значилось уменьшение от нормативных значений содержания: эозинофилов, незрелых гранулоцитов, лимфоцитов, Т-клеток, Т-хелперов, В-лимфоцитов, IgG, НСТак, небелковых тиолов, восстановленного глутатиона; тоже, увеличение — IgA, ЦИК, НСТсп, ИЛ-4, ИЛ-8, холестерина, ЛПП, амилазы, МДА, ДК, оснований Шиффа, СОД, каталазы, пероксидазы, метаболитов оксида азота. Анализ тенденций вариаций показал наличие преобладающего стимулирующего потенциала ряда цитокиновых и метаболических параметров, включая ИЛ-4 и 8, холестерин, ЛПП, 8 факторов антиоксидантной системы и т. д.

Острая гипертоническая энцефалопатия, обусловила значимую динамику 29 лабораторных параметров: 3 — гематологических, 12 — иммунологических, 5 — биохимических, 4 — СРО, 5 — АОЗ, что было меньше, чем при гипертоническом кризе. Качественный состав изменений показателей оказался следующим. В числе увеличенных находились В-лимфоциты, иммунные глобулины трех классов, ЦИК, ИЛ-4, ИЛ-8, мочевины, ЛПП, общий белок, холестерин, амилаза, малоновый диальдегид, кеттодины, основания Шиффа, общая окислительная активность биоантиоксидантов, каталаза, пероксидаза, метаболиты оксида азота, би-

тирозиновые шшивки. В число сниженных вошли: палочкоядерные лейкоциты, лимфоциты, Т-клетки, Т-хелперы, НСТак, небелковые тиолы, антирадикальная активность липидов крови, СО-концевые остатки аминокислот. Частотный анализ, определяющий риск индукции стимуляции или супрессии величин параметров в общей популяции больных, выявил достоверную вероятность разнонаправленной динамики по СОЭ, Т-цитотоксическим супрессорам и натуральным киллерам. В данном случае также прослеживается нарастание активирующего потенциала действия клинической нозоформы ОГЭ на слагаемые иммунологического (в основном, по В-звену и цитокинам), биохимического и некоторым другим параметрам лабораторного статуса больных.

При транзиторной ишемической атаке общее число измененных гематологических, иммунологических, биохимических показателей не изменилось. Однако, в качественном плане сформировался дисбаланс между продуктами СРО / АОЗ. Так, определение вектора динамики параметров документировало тенденцию к эозинопении, некоторое угнетение гранулоцитарного и моноцитарного ростков крови, уменьшение содержания основных популяций лимфоидных клеток, а также НСТак, небелковых тиолов, восстановленного глутатиона, АРЛ, что сочеталось с ростом СОЭ, Т-цитотоксических супрессоров, НК-клеток, IgA, ЦИК, ИЛ-4, ИЛ-8, глюкозы, мочевины, ЛПП, амилазы, оснований Шиффа, активности супероксиддисмутазы, каталазы, пероксидазы, метаболитов оксида азота. Обращает на себя внимание состояние преимущественной стимуляции гематологических, биохимических, иммунологических (Т-цитотоксические супрессоры, нуллеры, IgA, ЦИК, фагоцитоз, ИЛ-4 и 8), а также ряда показателей, относящихся к антиоксидантной системе. В принципе состояние лабораторного статуса при ТИА можно охарактеризовать как метаболический взрыв, ассоциированный с активацией Т-супрессорного звена иммунитета, накоплением незрелых лимфоцитов, ЦИК, про- и противовоспалительных интерлейкинов, оснований Шиффа с подавлением кислородпродуцирующей функции нейтрофилов периферической крови. В количественном плане транзиторная ишемическая атака обусловила практически аналогичную динамику, как и при ОГЭ, по 28 параметрам.

Ишемический инсульт, характеризуется выраженными вариациями слагаемых иммуно-лабораторного статуса: гематологических — 5, иммунологических — 14, рутинных биохимических — 4, СРО и АОЗ, соответственно — 3 и 3. В числе супрессированных тестов значились эозинофилы, незрелые гранулоциты, моноциты, Т-клетки, их регуляторные субпопуляции с хелперными и супрессорными свойствами, В-лимфоциты, активированный тест с нитросиним тетразолием, общие, небелковые, белковые тиолы, восстановленный глутатион, антирадикальная активность липидов крови, активность глутатионредуктазы, перекисная резистентность эритроцитов, метаболиты оксида азота, что сочеталось со стимуляцией уровня общих недифференцированных лимфоцитов, СОЭ, НК-клеток, IgA, НСТсп, ИЛ-4 и 8, глюкозы, холестерина, ЛПП, амилазы, кеттодиенов, оснований Шиффа, витамина Е и др. Таким образом, при ишемическом инсульте наблюдается подавление клеточно обусловленных иммунных реакций, некоторое торможение созревания лимфоцитов, дисбаланс кислородпродуцирующей способности нейтрофилов, повышение вовлечения в патогенез заболевания факторов антиоксидантной защиты, в основном, неферментативного звена, с негативным вектором, что сочеталось с накоплением продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков.

У пациентов с **геморрагическим инсультом** зарегистрирована значимая вариация 32 иммуно-лабораторных параметров. Из них в патологическом процессе было задействовано иммунологических тестов — 11, биохимических — 5, гематологических — 7, СРО и АОЗ — 9. В целом при данной тяжелой патологии был документирован приоритет иммуносупрессивного потенциала над стимулирующим — по эозинофилам, незрелым и зрелым гранулоцитам, лимфоцитам, гематологическим показателям, по Т-, В-клеткам, ФП, ФЧ, НСТак (иммунологические реакции); общим, белковым, небелковым тиолам; витамину Е, АРА, пероксидазе, церулоплазмину (АОС) и соответственно увеличением — СОЭ, IgA, НК, НСТсп, ИЛ-4, ИЛ-8, глюкозы, холестерина, ЛПП, амилазы, кеттодиенов, оснований Шиффа, витамина Е. Складывается впечатление, что в патогенезе геморрагического инсульта формируется угнетение гранулоцитарного и лимфоцитарного кровяных ростков, образования Т-клеток, резервного

кислородного метаболизма нейтрофилов в сочетании с гипериммуноглобулинемией по классу А, избытком НК-клеток, увеличением величины НСТсп, накоплением интерлейкина — 8, что, в целом, можно классифицировать как дисбаланс иммунной системы с некоторой тенденцией к снижению уровня антиоксидантной защиты.

Для сравнительной характеристики особенностей изменений слагаемых иммуно-лабораторного статуса в зависимости от вида нозологических форм цереброваскулярных заболеваний использовали ранговый метод, суть которого заключается в определении достоверной динамики сгруппированных показателей от нормативного уровня с определением рангов (А. М. Земсков и соавт., 1999, 2005). На основании, которых выстраивается рейтинг показателей с понижающимся вектором.

Как следует из данных таблицы, снижающийся рейтинг отличий сгруппированных лабораторных параметров от заданного уровня отдельных нозоформ заболеваний оказался следующим: по гематологическим — ГИ и ГБ I, GBII, GBIII, ГК, ОГЭ, ТИА, ИИ; по биохимическим — GBII, GBЗ, ГК, ОГЭ, ТИА, ИИ, ГМ и ГБ I; по иммунологическим клеточным — GBII, ИИ и ГБ I, GBЗ, ГК, ОГЭ, ТИА, ГИ; по гуморальным — ГБ I, GBIII, ГК, ОГЭ, ГИ и GBII, ТИА, ИИ; по фагоцитарным — ГБ I, ИИ, ГИ и GBII, GBЗ, ГК, ОГЭ, ТИА; по тестам СРО — ГК, ОГЭ и ГБ I, GBII, GBЗ, ТИА, ИИ, ГИ; тоже АОС — ИИ и ГБ I, GBII, GBIII, ГК, ОГЭ, ТИА, ГИ. Максимальные отличия от нормативного уровня клеточных иммунологических параметров были достигнуты при GB II, ОГЭ, ИИ, тоже гуморальных — GB I, GB III, ГК, ОГЭ. Реакция фагоцитарного звена была несущественной при GB II, GB III, ГК, ОГЭ, ТИА; средней — GB I, ИИ, значительной — ГИ. Извращение СРО и АОС было средним во всех случаях, за исключением ГК и ОГЭ — при которых свободно-радикальное окисление оказалось стимулированным. По выраженности вариации гематологических и биохимических тестов были средними практически при всех нозоформах ЦВЗ, за исключением ГИ, где они были значительными, а при GB I — несущественными. В суммарной оценке достоверность изменений лабораторного статуса была показана у больных страдающих тяжелыми цереброваскулярными заболеваниями: ГК, ОГЭ, ТИА, ИИ, ГИ.

*Рейтинг выраженности иммуно-метаболических расстройств
клинических вариантов ЦВЗ в формализованной ранговой оценке*

Нозо-формы	Сумма показателей С.з. Ч.а.		Сгруппированные показатели							К.С.	ИСП	Сумма рангов
			Гем.	Биох.	Клет.	Гум.	Фаг.	СРО	АОС			
ГБ I	13/3	14/3	33/2*	22/3	40/2*	71/1*	50/2*	33/2*	36/2*	36/2*	7/4	29/VI
ГБ II	24/3	20/3	44/2*	33/2*	80/1*	43/2*	25/3	50/2*	50/2*	50/2*	7/4	26/V
ГБ III	27/3	18/3	44/2*	33/2*	60/2*	86/1*	0/3	50/2*	50/2*	50/2*	7/4	26/V
ГК	33/2*	19/3	44/2*	56/2*	40/2*	86/1*	25/3	67/1*	36/2*	36/2*	8/3	23/III
ОГЭ	33/2*	23/3	33/2*	56/2*	40/2*	100/1*	25/3	67/1*	36/2*	36/2*	8/3	23/III
ТИА	35/2*	23/3	44/2*	44/2*	40/2*	57/2*	25/3	33/2*	43/2*	43/2*	8/3	25/IV
ИИ	38/2*	33/2*	56/2*	33/2*	80/1*	50/2*	50/2*	57/2*	57/2*	10/1	10/1	20/I
ГИ	38/2*	25/3	78/1*	56/2*	40/2*	75/1*	33/2*	50/2*	50/2*	9/2	9/2	21/II

Обозначения: С.з. — средние значения, Ч.а. — частотный анализ, числитель — % измененных показателей, знаменатель 1—2—3 ранги — значительные, средние, незначительные отличия; * — достоверность отличий при $P < 0,05$, гемат. — гематологические, биох. — биохимические, клет. — клеточные, гумор. — гуморальные, фаг. — фагоцитарные, СРО — свободнорадикальное окисление липидов и белков, АОС — антиоксидантная защита, К.С. — корреляционные связи, ИСП — достоверно измененные сгруппированные показатели, римские цифры (I—VI) — понижающая выраженность отличий.

Итоговый рейтинг снижающей выраженности изменений лабораторных параметров больных с различными вариантами ЦВЗ оказался следующим: ишемический инсульт; геморрагический инсульт; острая гипертоническая энцефалопатия и гипертонический криз; транзиторная ишемическая атака; гипертоническая болезнь — II, III и I.

Дополнительную информацию дает определение с помощью коэффициента диагностической ценности слагаемых типовых ФРИС при каждой нозологической форме. Ключевыми мишенями патологии, отображенными из 55 показателей при артериальной

гипертонии 1-й стадии оказались иммунологические тесты — $\text{HCTак}^-_2 \text{IgA}^+ \text{Tц}^+_2$ — демонстрирующие угнетение резервной кислородпродуцирующей способности нейтрофилов, гипериммуноглобулинемию по классу А, накопление Т-цитотоксических супрессоров. При **артериальной гипертонии средней степени** выраженности набор диагностических маркеров оказался аналогичным, но с некоторым изменением порядка расположения — $\text{IgA}^+ \text{HCTак}^-_2 \text{Tц}^+_2$. **Тяжелая (злокачественная) артериальная гипертония** также способствовала угнетению метаболизма фагоцитов, но предельной степени. Кроме этого у пациентов регистрировалось накопление носителей маркера CD16^+ и снижение неферментативного фактора антиоксидантной системы: $\text{HCTак}^-_3 \text{HK}^+_2$ Небелковые тиолы $^-_1$. **Гипертонический криз**, в принципе, обусловил такие же изменения диагностически значимых маркеров с заменой снижения показателя АОС на стимуляцию фактора перекисного окисления липидов: $\text{HCTак}^-_3 \text{HK}^+_3$ Диеновые конъюгаты $^+_2$, что отражает рост метаболического компонента в механизме развития заболевания. **Острая гипертоническая энцефалопатия и транзиторная ишемическая атака** сформировали одинаковые ФРИС с заменой накопления диеновых конъюгатов на основания Шиффа — маркеров хронизации избыточной активации СРО: $\text{HK}^+_3 \text{HCTак}^-_2$ Основания Шиффа $^+_2$. **При ишемическом инсульте** отмечалась смена преимущественного угнетения кислородного метаболизма нейтрофилов на подавление антирадикальной активности липидов крови, относящихся к системе антиоксидантной защиты. **Геморрагический инсульт** способствовал увеличению уровня натуральных киллеров, оснований Шиффа и, в отличие от предыдущей группы больных, гиперпродукции ИЛ-8 — провоспалительного цитокина.

Приведенные данные свидетельствуют, что при цереброваскулярных заболеваниях отсутствуют феномены активации параметров и дифференцированного вовлечения в патологию отдельных звеньев иммунитета, но наблюдается активация СРО и некая несостоятельность АОС. По мере утяжеления исхода заболеваний происходит дрейф слагаемых типовых формул расстройств иммунной системы, к которым вначале относятся исключительно параметры иммунной системы (IgA , Tц , HCTак), затем появляются сви-

детельства угнетения процессов созревания лимфоцитов, активности антиоксидантной системы, накопления продуктов перекисного окисления липидов, достигая своего максимума при ишемическом инсульте.

Глава 8 Иммуно-метаболические ассоциации при различных заболеваниях

*(А. И. Конопля, С. С. Попов, А. Н. Пашков,
И. Э. Есауленко, Т. Н. Попова,
А. А. Агарков, К. К. Шульгин)*

8.1 Острый пиелонефрит, желчно-каменная болезнь

Гнойно-воспалительные заболевания почек и желчного пузыря сопровождаются выраженными расстройствами иммуно-метаболического статуса, которые являются патогенетическими и требуют направленной коррекции.

Острый пиелонефрит. В основе острого и хронического пиелонефрита лежит инфекционно-воспалительный процесс в чашечно-лоханочной системе почки и ее интерстициальной ткани. В случае проникновения патогенов во внутреннюю среду организма осуществляется мобилизация иммунной системы, в результате контакта патогена с клетками иммунной системы, первой линии защиты фагоцитирующие и элиминирующие микробные агенты. Как правило при остром пиелонефрите выявляется лейкоцитоз, лимфопения, накопление гранулоцитов, активация системы комплемента, супрессия Т-зависимого звена с дисбалансом гуморального компонента иммунитета, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, повышение уровня противо- и провоспалительных цитокинов. По мере прогрессирования бактериально-воспалительного процесса в почке и хронизации заболевания развивается иммунологическая недостаточность. Это связано с персистенцией микроорганизмов, пролонгированным антигенным воздействием, приводящим к истощению резервных возможностей иммунной системы, и иммунодепрессивным действием длительной антибактериальной те-

рапии и т. д. Указанные изменения, повидимому связаны с оксидантным стрессом, однако эти закономерности еще недостаточно изучены.

Целью исследования было установление взаимосвязи иммунных и оксидантных нарушений на системном (плазма крови) и локальном (моча) уровне при остром пиелонефрите. Под наблюдением находились пациенты с подтвержденным инструментальными методами обследования диагнозом острый серозный первичный (необструктивный — ОНП) и вторичный (обструктивный — ОНП) пиелонефриты. Все пациенты были рандомизированы по полу, возрасту, минимальным сопутствующим заболеваниям, находились в стадии ремиссии. Контрольная группа включала 15 здоровых доноров-добровольцев того же возраста, что и больные.

Диагностическим материалом служила плазма периферической крови и утренняя порция мочи. У пациентов с помощью традиционных методов определяли уровень цитокинов, компонентов комплемента, их ингибиторов, фагоцитарных факторов полиморфно-ядерных лейкоцитов крови, параметров перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной системы (АОС). В числе избранных тестов значились провоспалительные (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN α , IFN γ), противовоспалительные (IL-4, IL-10, IL-1RA) цитокины, иммуно-регулирующие компоненты комплемента (C₃, C_{3a}, C₄, C₅ и C_{5a}), фактор Н, поглотительная (фагоцитарный индекс — ФИ, фагоцитарное число-ФЧ) и метаболическая способность (спонтанный — НСТсп и стимулированный — НСТст тесты с нитросиним тетразолием), секреторные иммунные глобулины класса А (sIg А). Интенсивность ПОЛ оценивали уровнем производных тиобарбитуровой кислоты (малоновым диальдегидом — МДА и ацилгидроперекисями — АГП), тоже АОС — активностью супероксид-дисмутаза (СОД), антиокислительной активностью плазмы крови (ОАА), каталазы (Кат), неоптерина (Неоп), total NO.

Статистическую обработку результатов исследования проводили по общепринятым критериям вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин (М) и ошибки средней арифметической (m) с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel, 2010. Существенность различий оценивали по

U-критерию, а взаимосвязи устанавливали на основании коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

Показано, что у пациентов с ОНП в остром периоде заболевания в плазме периферической крови установлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-6, IL-8), IFN α и IFN γ . По противовоспалительным цитокинам выявлено их разнонаправленное изменение (повышение IL-4, IL-10 и снижение IL-1RA). Уровень IL-1 β статистически не изменился. У больных ООП выявлены однонаправленные, но значительно более выраженные изменения цитокинового спектра: повышение уровня TNF α , ИЛ-1 β , IL-6, IL-8, IFN α , IFN γ , IL-4 и IL-10, снижение IL-1RA.

Исследование системы комплемента установило у пациентов с ОНП в плазме крови изменения 3 показателей из 7: повышение содержания C₃- и C_{5a} компонентов комплемента и снижение ингибитора — фактора Н. У пациентов с ООП изменения оказались более значительными, т. к. выявлено повышение всех компонентов системы комплемента и разнонаправленное изменение ингибиторов — повышение C₁-инг. и снижение фактора Н.

Кроме указанного при поступлении в клинику пациентов с ОНП выявлено снижение активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов периферической крови (снижение ФИ и ФЧ). Одновременно с этим оказалась повышенной активность кислородзависимых систем полиморфно-ядерных лейкоцитов, так как тесты НСТ-сп. и НСТ-ст. оказались выше значений здоровых доноров. У больных с ООП оказались аналогичным образом измененными все показатели полиморфно-ядерных лейкоцитов, но степень изменений оказалась гораздо выше.

При анализе значений цитокинов на местном уровне (в моче) установлено, что у больных с ОНП оказались повышенной концентрация всех цитокинов кроме IFN γ (норма) и IL-10 (снижена). Установлено также увеличение содержания C₅-компонента комплемента при нормальном уровне остальных исследованных параметров системы комплемента и sIgA. У пациентов с ООП оказались повышенными большинство иммунных параметров в моче, исключением явилось снижение IL-10, фактора Н и sIgA. Следует отме-

тить, что изменения большинства показателей оказались более существенными по сравнению с ОНП.

У пациентов с ОНП так же показано развитие окислительного стресса, о чем свидетельствовало увеличение на системном и местном уровне концентрации продуктов ПОЛ (МДА и АГП), стабильных метаболитов оксида азота и снижение факторов антиоксидантной защиты (активности СОД и каталазы, содержания неоптерина). У больных с ООП, по сравнению с ОНП, изменения большинства показателей окислительного стресса оказались более существенными, за исключением содержания в плазме крови МДА, неоптерина и активности каталазы.

Патогенез выявленных иммунных и оксидантных нарушений можно объяснить, основываясь на концепции взаимообусловленности данных звеньев гомеостаза. Для этого нами проведен анализ матрицы множественной корреляции между составляющими иммунного и оксидантного статусов, результаты которого представлены в табл 22.

Анализируя матрицу множественной корреляции Спирмена между изучаемыми показателями на системном уровне установлены 41 достоверная связь, при этом динамика уровня МДА и Total NO в плазме крови связана с изменениями 9 показателей иммунного статуса, а концентрация IFN α и значения НСТ-теста спонтанного коррелирует с изменениями 6 показателей оксидантного статусов. При оценке матрицы множественной корреляции Спирмена между показателями иммунного и оксидантного статусов на местном уровне выявлено 20 достоверных корреляций. Так, динамика уровня МДА и Total NO в плазме крови связана с изменениями 5 и 4, соответственно, показателей иммунного статуса, а концентрация IFN α коррелирует с изменениями 5 показателей оксидантного статусов.

Сопоставительный анализ показал, что в целом корреляционные системные реакции слагаемых иммуно-метаболического статуса преобладали над местными, а положительные — над отрицательными. При этом провоспалительные цитокины и фагоцитарные параметры поглотительно / метаболической способности фагоцитоза активно ассоциировались с малоновым диальдегидом

(ПОЛ) и — неоптерином, Total NO (АОС). Согласованная динамика противовоспалительных цитокинов и регулирующих факторов системы комплемента была не столь однозначной. Таким образом установлено, что уровень иммунного воспаления и оксидантного стресса оказался выше при остром обструктивном, чем остром не-обструктивном пиелонефритах, что сопрягается с образованием тесных корреляционных связей на системном и в меньшей степени, на местном уровнях.

Таблица 22

*Корреляционные связи параметров
иммуно-оксидантного статусов при пиелонефрите*

Показатели		ПОЛ		АОС				
		МДА	АГП	ОАА	СОД	Кат	Неоп	Total NO
1		2	3	4	5	6	7	8
Провоспалительные цитокины	TNF α	+/+						+/
	IL-1 β					+/	/+	
	IL-6	+/+				+/	/+	+/
	IL-8	+/+	+/+				+/	+/+
	IFN α	+/+	+/+	-/	-/-	/-	+/	+/+
	IFN γ							
Противовоспалительные цитокины	IL-4							
	IL-10							
	IL-1RA	+/+	+/+				+/	+/+
Регулирующие факторы системы комплемента	C ₃			-/	/-			
	C _{3a}					+/		
	C ₄							
	C ₅					-/	/+	
	C _{5a}			+/	+/			
	C ₁ -инг.	+/						+/
	Фактор Н						+/	/+

1		2	3	4	5	6	7	8
Фагоцитоз	ФИ	+/				+/		+/
	ФЧ	+/	+/				+/	+/
	НСТ-сп.	+/	+/	-/	-/		+/	+/
	НСТ-ст.							
slgA					/+	/+		
Сумма связей		9/5	5/3	4/	3/3	6/2	5/4	9/3

Обозначения: +, — — положительные, отрицательные достоверные связи, при значимости более 0,9, связи, числитель — показатели плазмы крови, знаменатель — мочи, кат. — каталаза.

Желчно-каменная болезнь. Целью исследования было изучение влияния на иммуно-метаболический статус больных ЖКБ анестезиологического пособия (галотанолом, пропофолом, севофлураном). Анализ литературных данных свидетельствует, что большинство применяемых анестетиков, в той или иной мере изменяют гомеостаз и оказывают иммунодепрессивное воздействие на организм больного, в первую очередь на Т-лимфоциты, выраженность оксидантного стресса, что сочетается с негативным действием на больных патогенеза заболевания и операционной травмы.

Под наблюдением находились пациентки госпитализированные в стационар для проведения оперативного лечения по поводу ЖКБ в стадии обострения. Диагноз был подтвержден клинически, лабораторно и инструментально. Всем больным выполнялось оперативное вмешательство под анестезией с искусственной вентиляцией легких. Группа контроля включала 15 здоровых доноров-добровольцев женского пола того же возраста. Диагностическим материалом были — плазма периферической крови и эритроциты.

Как и в предыдущем случае у больных определяли уровень цитокинов (ГМ-КСФ, TNF α , IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-1RA, IL-2, IFN γ), компонентов комплемента и их ингибиторов (C₃, C_{3a}, C₄, C₅, C_{5a}, C1-инг), фактора Н, в плазме крови периферической крови, поглотительную и метаболическую активность фагоцитов. Интенсивность

процессов перекисного окисления липидов оценивали спектрофотометрически по содержанию в плазме крови и эритроцитах продуктов деградации полиненасыщенных жирных кислот — производных тиобарбитуровой кислоты (малоновый диальдегид — МДА и ацилгидро-перекиси — АГП; состояние антиоксидантной системы характеризовали активностью супероксиддисмутазы, каталазы, неоптерина, Total NO, сорбционную способность эритроцитов — СЕГ и ССЭ).

Статистическую обработку результатов исследования проводили по общепринятым критериям вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин (M) и ошибки средней арифметической (m) с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel, 2010. Существенность различий оценивали по U -критерию, а взаимосвязи устанавливали на основании коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

В остром периоде заболеваний у больных неосложненной ЖКБ в плазме крови было обнаружено повышение концентрации провоспалительных ($TNF\alpha$, $IL-1\alpha$, $IL-1\beta$), противовоспалительных ($IL-4$, $IL-1RA$) и иммунорегуляторных $IL-2$, ГМ-КСФ, $IFN\gamma$ цитокинов, C_{3a} , C_5 , C_{5a} - компонентов комплемента и C_1 -ингибитора, активности кислородзависимых систем полиморфно-ядерных лейкоцитов (повышение НСТ-сп., НСТ-ст., ФРН), снижение уровня C_3 , C_4 -компонентов комплемента, регуляторного фактора Н, активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов периферической крови (снижение ФИ, ФЧ, ИАФ).

По сравнению с показателями больных ЖКБ до лечения, на фоне проведения анестезиологического пособия с галотаном, через 48 часа после выхода из наркоза выявлена нормализация $IL-4$, еще больше повышалась концентрация $IL-1\beta$, $IL-1RA$, C_{3a} , C_{5a} - компонентов комплемента, фактора Н, кислородзависимая активность нейтрофилов, при еще большем снижении активности и интенсивности фагоцитоза, не изменился уровень $IL-2$, содержание остальных исследованных показателей системы цитокинов и комплемента корректировалось в сторону, но не до уровня здоровых доноров. В группе пациентов, получавших пропофол, по сравнению с гало-

таном, через 48 часов после выхода из наркоза, определялась нормальная концентрация ГМ-КСФ и C_{5a} -компонента комплемента, повышение содержания TNF α , C_{3a} и C_5 -компонентов комплемента, снижение уровня IL-1 β , IL-1RA, IL-2, C_{3a} -компонента и регуляторных факторов системы комплемента. Показатели функционально-метаболической активности полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови корригировались в сторону, но не до уровня здоровых доноров. При включении в МОА севофлурана, по сравнению с пропофолом, обнаружено нормальное содержание ИЛ-1 α , IL-2, C_{3a} и C_4 -компонентов комплемента, не отличались от показателей доноров ФЧ и ФРН. Выявлено также повышение концентрации IL-4, IL-1RA, C_3 -компонента комплемента, фактора Н и ИАФ, снижение уровня TNF α и C_5 -компонентов комплемента.

У пациенток с ЖКБ в предоперационном периоде выявлена активация процессов перекисидации (повышение в плазме крови и эритроцитах концентрации МДА и АГП), снижение факторов антиоксидантной защиты (в плазме крови и эритроцитах активности СОД, в плазме ОАА). В плазме крови установлено повышение уровня антиоксиданта неоптерина и снижение сорбционной способности эритроцитов (СЕГ и ССЭ).

В группе больных, подвергнутых действию галотана, по сравнению с дооперационным периодом, выявлено в плазме крови нормализация активности СОД, снижение концентрации SM_{NO} и коррекция уровня МДА, АГП, ОАА. В эритроцитах установлено снижение уровня SM_{NO} , показателей эритроцитарной сорбции, антиоксидантной защиты и более выраженное повышение продуктов ПОЛ. При анестезиологическом пособии с включением пропофола, по сравнению с галотаном, выявлена нормализация концентрации в плазме крови МДА, в эритроцитах ОАА и активность каталазы, коррекция в сторону показателей здоровых доноров в плазме и эритроцитах уровня АГП, в эритроцитах содержания стабильных метаболитов оксида азота и сорбционных показателей. Включение в пособие севофлурана, по сравнению с пропофолом, в плазме крови нормализует ОАА, содержание АГП, SM_{NO} и корригирует концентрацию неоптерина. В эритроцитах нормализуется СЕГ, уровень стабильных метаболитов NO и корригируются в сторону

нормы остальные исследованные показатели за исключением нормальных ОАА и активности каталазы.

Определенным доказательством интегративных процессов между слагаемыми лабораторного статуса является наличие достоверных корреляционных связей между ними. Для этого нами проведен анализ матрицы множественной корреляции между составляющими иммунного и оксидантного статусов, результаты которого представлены в табл 23.

Таблица 23

Корреляционные связи параметров иммуно-оксидантного статусов больных ЖКБ после анестезиологического пособия

Показатели		ПОЛ		АОС				Ср.сп.эр.		
		МДА	АГП	ОАА	Кат	СОД	СМНО	Неоп	СЕГ	ССЭ
1		2	3	4	5	6	7	8	9	10
Провосп.цит.	TNF α		+/							
	IL-1 α		+/							
	IL-1 β									
Против.восп.цит.	IL-4									
	IL-1RA									
Иммунорегуляторы	IL-2	+/		+/						
	ГМ-К-СФ	+/	+/							
	IFN γ									
	С3		/-					+/		+/
	С3 α								/-	
	С4	/-				/+				
	С5									
	С5 α								/-	
	С1-инг									
Фактор Н			+/					+/		+/

1		2	3	4	5	6	7	8	9	10
Фа- гоци- тоз	ФИ								/+	/+
	ФЧ	/-				/+	/+		/+	/+
	НСТ-сп								/-	
	НСТ-ст								/-	/-
Сумма		2/2	3/1	2/0		0/2	0/1	2/0	0/6	2/3

Обозначения: числитель — показатели плазмы крови, знаменатель — эритроцитов, Ср.сп.эр. — сорбционная способность эритроцитов, остальные обозначения, см. выше.

Анализируя матрицу множественной корреляции Спирмена между изучаемыми показателями оксидантного статуса в плазме крови и иммунного статусов у пациентов с ЖКБ на фоне МОА установлены 10 достоверных связей, при этом 3 связи для уровня АГП (TNF α , IL-1 α , ГМ-КСФ), по 2 связи с МДА (ГМ-КСФ, IL-2), ОАА (IL-2, Фактор Н) и неоптерина (С₃, Фактор Н).

Оценивая матрицу множественной корреляции Спирмена между изучаемыми показателями оксидантного статуса эритроцитов, структурно-функциональных свойств их мембраны и иммунного статусов у пациентов с ЖКБ на фоне МОА установлены 6 достоверных связей для показателей оксидантного статуса и 10 показателей для ССЭ (С_{3а}, С_{5а}, ФИ, ФЧ, НСТ-сп., НСТ-стим.) и СЕГ (С₃, ФИ, ФЧ и НСТ-стим). С помощью корреляционного анализа осуществляли определение наличия достоверных связей в зависимости от группы пациентов между различными системами иммунологических и метаболических параметров: иммунный статус, метаболический статус в плазме крови и эритроцитов (внутри и межсистемная интеграция).

У здоровых пациентов документировано наличие 36 достоверных коррелятивных связей, 19 из которых — внутрисистемные, а 17 — межсистемные. У пациентов с ЖКБ наблюдается резкое снижение количества таких коррелятивных связей — до 19, преимущественно за счет снижения количества внутрисистемных — до 4 и межсистемных — до 10.

Интегративные связи между составляющими иммунного и метаболического статуса у пациентов с ЖКБ на фоне анестезиологического пособия

Группа больных	Корреляционные связи до лечения		
	внутри- системные	межси- стемные	Σ
Здоровые доноры	19	17	36
Больные ЖКБ до лечения	4	10	14
Анест. пособие с галотаном	9	12	21
Анест. пособие с пропофолом	13	12	25
Анест. пособие с севофлураном	15	16	31

В группе больных, перенесших оперативное вмешательство с включением галотана, по сравнению с дооперационным периодом, имеет место повышение количество достоверных взаимосвязей между составляющими иммунного и метаболического статусов до 26 (9 внутри-системные и 12 — межсистемных). При использовании пропофола имеет место повышение количество взаимосвязей между составляющими иммунного и метаболического статуса до 35, тогда как применение севофлурана позволило максимально увеличить количество взаимосвязей до 31 (15 внутрисистемных и 16 — межсистемных связей).

Таким образом, установлено, что в остром периоде ЖКБ наблюдается максимальное снижение напряжения в иммунной системе относительно здоровых лиц. Реализация трех вариантов анестезиологического пособия оказывает дифференцированное действие на соотношения иммуно-метаболических показателей больных с желче-каменной болезнью. Так, после использования севофлурана достигается максимальное сохранение функционирования иммунной системы. Пропопол и галотан реализуют более выраженное негативное влияние на коррелятивные процессы в орга низме. Обращает на себя внимание факт преимущественного снижения числа внутрисистемных (иммунологических) над межсистемными (иммуно-метаболическими) связями в остром периоде заболеваний, что сменяется на вообще паритетное распределение указанных зависимостей после различных видов анестезиологического пособия.

8.2 Диффузные заболевания печени

В последнее время в сфере изучения заболеваний внутренних органов, происходят значительные изменения, сопряженные с расширением представлений об этиологии и патогенетических основах метаболических нарушений функции печени. Наблюдается значительный рост числа больных диффузными заболеваниями печени, являющихся широкой группой патологических состояний, сопровождающихся развитием воспалительных изменений в паренхиме печени. К многообразию диффузных заболеваний печени следует отнести диабетический неалкогольный стеатогепатит, алкогольное поражение печени и лекарственный гепатит. При исследуемых патологических состояниях происходит интенсификация окислительного стресса и апоптотических процессов в организме пациентов, о чем свидетельствуют результаты исследования степени фрагментации ДНК и активности каспаз — цистеиновых протеиназ, участвующих в ключевых механизмах апоптоза. Выявлены корреляционные взаимосвязи между выраженностью признаков, отражающих степень цитолитического синдрома гепатоцитов, показателями липидного и углеводного обмена, иммунного статуса, интенсивностью окислительного стресса и процессов апоптоза. Комплексная оценка биохимических маркеров воспалительных изменений в печени, показателей интенсивности свободнорадикальных и апоптотических процессов, иммунного и антиоксидантного статуса у больных с диффузными заболеваниями печени раскрывает возможности выявления наиболее чувствительных звеньев метаболизма для обоснования научного планирования мероприятий по коррекции данных нарушений в ходе лечения с целью оптимизации терапевтических подходов и улучшения качества жизни пациентов.

Нарушение функции печени у больных с алкогольным гепатитом, неалкогольным стеатогепатитом и лекарственным поражением печени по сравнению с нормой подтверждалось возрастанием уровня активности аминотрансфераз. Данные биохимические показатели подтверждают, что при диффузных заболеваниях печени происходило нарушение метаболизма и повреждение гепатоцитов, что сопровождалось цитолизом клеток и выходом в кровь аминотрансфераз. О нарушении функционирования печени у больных

свидетельствовала также активность гамма-глутамилтранспептидазы, которая достоверно увеличивалась по сравнению с нормой. При оценке биохимических показателей больных с диффузными заболеваниями печени было выявлено повышение уровня липопротеидов низкой плотности и общего холестерина, что указывает на нарушение липидного обмена вследствие поражения печени. Нарушения обмена липидов сопряжены с увеличением уровня пероксидации липидов и развитием окислительного стресса.

Активность холинэстеразы — фермента, который также служит показателем функции печени, а именно ее синтетической активности, в сыворотке крови больных алкогольным гепатитом и неалкогольным стеатогепатитом была увеличена по сравнению с контрольными значениями. Это согласуется с данными о возрастании активности фермента у больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением и нарушением липидного профиля, а также при хроническом алкоголизме.

Согласно современным представлениям, в патогенезе хронического алкоголизма важную роль играют нарушения, возникающие в организме в результате включения алкоголя и продуктов его метаболизма в обменные процессы. Эти нарушения имеют место в различных физиологических системах организма, в том числе в иммунной. К основным изменениям иммунной системы при хроническом алкоголизме можно отнести угнетение Т- и дисрегуляцию В-зависимых иммунных реакций с увеличением уровня иммуноглобулинов, уменьшение уровня моноцитов (макрофагов) и подавление их функциональной активности, падение содержания в сыворотке крови лизоцима и комплемента. Поскольку употребление алкоголя сопровождается серьезными повреждениями эпителия желудочно-кишечного тракта, то все эти процессы сопряжены с проникновением кишечных токсинов и пищевых аллергенов во внутреннюю среду организма. Алкоголь как цитотоксическое вещество воздействует на жизненно важные органы и системы в организме, в том числе и на печень, вызывая развитие хронического гепатита. Реагирующий на эти негативные последствия приема алкоголя В-зависимый гуморальный иммунитет становится неуправляемым из-за избыточного образования иммуноглобулинов разных

классов. Это сопровождается замедленным разрушением иммунных белков в печени, в результате чего они накапливаются в сыворотке крови. Клетки различных органов испытывают на себе иммунную атаку и токсическое действие этилового спирта одновременно. Таким образом, изменения в работе иммунной системы, обладающей высокой чувствительностью к алкогольной интоксикации, могут приводить к нарушениям других систем организма, усугублению текущего процесса, развитию осложнений, в основе которых лежат агрессивные иммунопатологические реакции.

Проведенные исследования выявили существенные изменения ряда показателей иммунного статуса у больных алкогольным гепатитом — иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), а также содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). У большинства обследованных пациентов отмечалось повышенное содержание циркулирующих иммунных комплексов в 4,7 ($p < 0,05$) раза по сравнению с нормой. Как известно, патологические реакции на иммунные комплексы могут быть обусловлены повышением скорости их образования по сравнению со скоростью элиминации, дефицитом одного или нескольких компонентов комплемента или функциональными дефектами фагоцитарной системы. Выявленная высокая концентрация ЦИК в крови у больных алкогольным гепатитом свидетельствует о глубоком поражении макрофагов печени, что приводит к развитию хронического эндотоксикоза и иммунокомплексного синдрома. У больных алкогольным гепатитом имела место гипериммуноглобулинемия А, М, G, возрастающая в среднем в 1,5 ($p < 0,05$) раза по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе.

Известно, что изменения в иммунной системе организма играют немаловажную роль в патогенезе неалкогольного стеатогепатита, развивающегося у больных сахарным диабетом 2 типа. Имеются данные о том, что у данных больных, как правило, выявляется гиперактивация В-системы иммунитета, что сопровождается увеличением в крови количества В-лимфоцитов, возрастанием числа плазматических клеток, уровня иммуноглобулинов и ЦИК. В некоторых работах отмечается наличие корреляционной связи между содержанием в крови ЦИК, системой комплемента и тяжестью те-

чения метаболических заболеваний. Хотя представление о сахарном диабете как иммунодефицитном состоянии получает все большее признание, тем не менее, литературные данные об изменениях параметров клеточного и гуморального иммунитета при этой патологии достаточно противоречивы. Несмотря на многочисленные исследования, вопрос о взаимосвязи иммунных сдвигов в организме с метаболическими нарушениями у пациентов с сахарным диабетом, не ясен. Полученные в ходе наших исследований результаты свидетельствуют о повышенной по сравнению с нормой концентрации ЦИК в крови пациентов с неалкогольным стеатогепатом. У больных содержание ЦИК превышало контрольный уровень в три раза. Известно, что длительная циркуляция ЦИК в организме даже при незначительном повышении содержания может приводить к формированию их отложений в тканях, повышенной агрегации и адгезии тромбоцитов. Это, в свою очередь, способствует возникновению нарушений микроциркуляции крови, закупорке сосудов, повреждению и некрозу тканей со всеми вытекающими негативными последствиями, ведущими к развитию осложнений сахарного диабета. Повышение концентрации иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), было отмечено у 87 % больных стеатогепатитом, развивающегося на фоне СД2. Полученные данные могут объясняться аутоинтоксикацией организма и интенсификацией цитолитического синдрома при неалкогольном стеатогепатите.

Также было выявлено существенное возрастание содержания ЦИК в крови больных лекарственным гепатитом, развивающимся на фоне противотуберкулезной полихимиотерапии (в среднем в 4,9 ($p < 0,05$) раза). ЦИК, образующиеся в кровяном русле в ответ на введение чужеродного агента (антигена), представляют собой комплексы, состоящие из антител, антигена и компонентов комплемента. Образование ЦИК лежит в основе физиологического механизма защиты организма, приводящего к быстрому удалению эндогенных и экзогенных антигенов через ретикуло-эндотелиальную систему. Концентрация иммуноглобулинов повышалась в среднем в 1,5 ($p < 0,05$) раза по сравнению с нормой.

Таким образом, полученные результаты показывают на то, что у большинства пациентов с диффузными заболеваниями печени

имеются изменения иммунологических показателей, которые проявляются дисиммуноглобулинемией и повышением уровня ЦИК.

Поскольку важным фактором в патогенезе диффузных заболеваний печени может быть окислительный стресс, то в этой связи для определения интенсивности свободнорадикального окисления и общей антиоксидантной активности применялся метод биохемилюминесценции. У больных с диффузными заболеваниями печени, такие параметры биохемилюминесценции, как светосумма вспышки (S) и интенсивность максимальной вспышки (Imax), отражающие интенсивность свободнорадикального окисления биомолекул, были чрезмерно повышены, по сравнению с нормой. Это указывало на то, что при диффузных заболеваниях печени происходила значительная интенсификация свободнорадикальных процессов. Известно, что в гепатоцитах этанол превращается в ацетальдегид главным образом под действием цитозольного фермента алкогольдегидрогеназы, микросомального фермента цитохрома P-450 2E1 (CYP2E1) и, в определенной степени, пероксисомальной каталазы. Ацетальдегид превращается в ацетат. Активные формы кислорода, возникающие при функционировании CYP2E1, вызывают пероксидное окисление липидов и образование белковых карбониллов. Одной из причин усиления свободнорадикальных процессов у больных с неалкогольным стеатогепатитом, развивающимся при сахарном диабете 2 типа, может являться активация полиолового пути, в котором глюкоза превращается в сорбитол с участием альдозоредуктазы, что ведет к повышенному образованию активных форм кислорода. Анализ параметров биохемилюминесценции при применении противотуберкулезных препаратов, приводящем к лекарственному поражению печени, убедительно свидетельствуют о значительной интенсификации свободнорадикального окисления биомолекул, ведущей к окислительному стрессу. Такой показатель как тангенс угла наклона кривой ($tg\alpha_2$), отражающий степень функционирования антиоксидантной системы организма, был снижен, что свидетельствовало об уменьшении антиоксидантного потенциала организма больных под действием чрезмерного образования активных форм кислорода. При оценке концентрации диеновых конъюгатов, являющихся первичными продуктами перексидного

окисления липидов, наблюдалось их повышение у больных с диффузными заболеваниями печени, по сравнению с нормальными значениями, что также свидетельствовало об интенсификации свободнорадикального окисления биосубстратов.

Показатель активности аконитатгидратазы (аконитазы), как мишени действия свободных радикалов при диффузных заболеваниях печени, служит основанием для включения в оценку степени развития окислительного стресса при диффузных заболеваниях печени. Известно, что существуют две изоформы аконитатгидратазы: цитоплазматическая и митохондриальная, которые выполняют различные физиологические функции, связанные с участием в окислительных и биосинтетических процессах соответственно. Реакция, катализируемая митохондриальной аконитатгидратазой, служит иницирующим этапом цикла Кребса, и данный изофермент весьма чувствителен к активным формам кислорода, причем в большей степени, чем цитозольная форма. Полученные данные о существенном снижении активности аконитатгидратазы по сравнению со значением в контрольной группе согласуются с предположениями, что данный фермент может выступать в качестве чувствительной мишени действия свободных радикалов. В этой связи следует отметить, что в последнее время все большее диагностическое значение приобретает энзимодиагностика, основанная на выявлении определенных ферментных констелляций, отражающих физиолого-биохимические сдвиги при различных патологических состояниях. Использование нового энзимопоказателя (активность аконитатгидратазы) может иметь существенное значение как для понимания происходящих нарушений метаболизма, так и повышения информативности о степени развития негативных процессов при печеночной патологии и эффективности проводимого лечения. Изменения активности аконитатгидратазы фермента, вероятно, связаны с тем, что при поражении печени в активированных Купферовских клетках и гепатоцитах происходит чрезмерная генерация активных форм кислорода, особенно реактивных кислородных промежуточных форм, которые вырабатываются в ответ на действие чужеродного агента. Окислительный стресс стимулирует поражение печени, по крайней мере, через изменение активно-

сти цитохрома P-450 2E1, повреждение митохондрий, активацию апоптоза.

Таким образом при диффузных заболеваниях печени происходит возрастание продукции активных форм кислорода, снижение антиоксидантной защиты организма и развитие оксидативного стресса в клетках печени, ведущих к метаболическим нарушениям. Нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза при диффузных заболеваниях печени может являться причиной активации процессов запрограммированной клеточной гибели — апоптоза, характеризующегося активацией каскада внутриклеточных цистеиновых протеаз — каспаз.

Для подтверждения взаимосвязи всех описанных метаболических нарушений, окислительного стресса, апоптотических процессов с нарушениями функционирования иммунной системы у обследованных лиц с помощью комплекса статистических программ были определены умеренные и сильные связи между изученными лабораторными показателями с коэффициентом ранговой корреляции Спирмена более 0,3 при уровне значимости (p) < 0,05. Было осуществлено изучение ассоциации биохимических параметров (аминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, холинэстеразы, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности), иммунологических показателей (IgA, IgM, IgG, ЦИК), показателей свободнорадикального окисления (S, I_{max}, диеновые конъюгаты, аконитатгидратаза и апоптотических процессов (каспаза-1, каспаза-3). Для алкогольного гепатита, лекарственного поражения печени и неалкогольного стеатогепатита были обнаружены индивидуальные взаимосвязи. Так, при анализе ассоциативных связей лабораторных параметров больных с алкогольным гепатитом было установлено, что биохимические показатели (аминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидаза, общий холестерин и липопротеиды низкой плотности проявляли прямые внутри- и межсистемные ассоциации с параметрами иммунологического статуса, свободнорадикального окисления и апоптотических процессов. Так, тесные прямые связи были найдены между показателями, отражающими степень повреждения гепатоцитов (аминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидаза) и гиперпродукцией IgA, IgG и ЦИК,

а также с параметром биохемилюминесценции S, что свидетельствует о взаимном влиянии интенсивности свободнорадикального окисления биомолекул на повреждение клеток печени и нарушение иммунологического статуса при алкогольном гепатите. Показатели липидного спектра — общий холестерин и липопротейды низкой плотности, были непосредственно сопряжены как с нарушением свободнорадикального гомеостаза, так и с повреждением гепатоцитов. При корреляционном анализе иммунологические показатели проявляли множественные внутри- и межсистемные ассоциации, прямо взаимодействовали между собой, отражая степень дисбаланса иммунной системы. Прямая ассоциация иммуноглобулинов и ЦИК с концентрациями диеновых конъюгатов указывает на сопряженность процессов свободнорадикального окисления биомолекул и иммунологических параметров при воспалительном процессе в печени при алкогольном гепатите. Параметры свободнорадикального окисления были тесно ассоциированы с показателями апоптотических процессов, что подтверждает роль окислительного стресса в инициации механизмов запрограммированной клеточной гибели, характеризующейся активацией каскада внутриклеточных каспаз.

Анализ ассоциативных связей различных параметров, определяемых в ходе исследования у больных с неалкогольным стеатогепатитом показал, что корреляционные связи имеют место между параметрами, отражающими степень цитолитического синдрома (активности аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы), сдвигами липидного обмена (общий холестерин и липопротейды низкой плотности) и гликированным гемоглобином, что отражает важное значение гипергликемии, развивающейся при периферической инсулинорезистентности, и нарушений липидного обмена в патогенезе сахарного диабета 2 типа и ассоциированных с данным заболеванием осложнений, включая неалкогольный стеатогепатит. Необходимо отметить, что параметры интенсивности свободнорадикального окисления биомолекул (диеновые конъюгаты, I_{тах}) имели связи с рядом биохимических показателей. Это подтверждает, что интенсификация свободнорадикальных процессов может выступать одним из ключевых механизмов развития данно-

го заболевания, а также позволяет предполагать роль окислительного стресса как фактора патогенеза, лежащего в основе нарушений липидного и углеводного обмена. Необходимо отметить, что активация процессов пероксидного окисления липидов в печени сопровождается подавлением катаболизма холестерина в гепатоцитах, что, в свою очередь, способствует поддержанию повышенного уровня общего холестерина в крови. При корреляционном анализе иммунологических показателей было показано прямая ассоциация иммуноглобулинов и ЦИК с концентрацией диеновых конъюгатов, с показателем интенсивности свободнорадикальных процессов — параметром биохемилюминесценции S, а также с аминотрансферазами, гамма-глутамилтранспептидазами, что указывает на сопряженность процессов свободнорадикального окисления биомолекул и цитолитического синдрома с нарушением иммунного статуса организма при неалкогольном стеатогепатите, развивающимся на фоне сахарного диабета 2 типа. Параметры интенсивности свободнорадикального окисления были ассоциированы с биохимическими, антиоксидантными и апоптотическими показателями, что подтверждает роль окислительного стресса в инициации механизмов апоптоза при развитии неалкогольного стеатогепатита на фоне сахарного диабета 2 типа.

Корреляционные связи апоптотических параметров свидетельствовали об инициации механизмов запрограммированной клеточной гибели в результате чрезмерной выработки свободных радикалов. Следует отметить, что каспаза-1 была прямо ассоциирована с уровнем липопротеидов низкой плотности и гликированным гемоглобином. Вероятно, апоптотические процессы могут быть связаны не только с гибелью β -клеток поджелудочной железы, но и с гиперпродукцией свободных радикалов в митохондриях в условиях гипергликемии, приводящей к блокаде гликолиза. В результате происходит инициализация ядерного фактора транскрипции (NF κ -B) и стресс-активированной протеинкиназы p38MAPK, что при длительной активизации данного процесса ведет к апоптозу клеток. Также известно, что развитие инсулиновой недостаточности при сахарном диабете 2 типа связано с эффектом глюкозо- и липотоксичности за счет индукции окислительного стресса.

Анализ ассоциативных связей лабораторных параметров у больных с лекарственным гепатитом показал, что тесные прямые связи имеют место между показателями, отражающими степень повреждения гепатоцитов (аминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидаза), показателями свободнорадикального окисления (S, I_{max}, диеновые конъюгаты), что свидетельствует о том, что при поражении печени происходит активизация свободнорадикальных процессов. Корреляционный анализ иммунологических показателей выявил, что при поражении печени и интенсификации свободнорадикального окисления биомолекул возникает дисбаланс в иммунном статусе организма у больных с лекарственным поражением печени. Параметры свободнорадикального окисления были тесно ассоциированы с показателями апоптотических процессов, что подтверждает роль окислительного стресса в возникновении дисбаланса в системе антиоксидантной защиты организма и активизации механизмов запрограммированной клеточной гибели — апоптозе. Можно сделать вывод, что активность апоптотических процессов зависит от интенсивности свободнорадикального окисления биомолекул и степени метаболических нарушений.

III Медикаментозные механизмы регуляции иммунологического гомеостаза

Глава 9 Лекарственная индукция иммунопатологии

Современный этап развития клинической медицины характеризуется существенным учащением лекарственных иммунотропных поражений различных органов. Значение этой патологии возросло в связи с либерализацией доступа населения к медикаментам, появлением в открытой продаже большого количества безрецептурных лекарственных средств, широким распространением агрессивной рекламы при отсутствии объективной информации о возможном побочном действии (В. Т. Емцев, 2012, А. М. Земсков и соавт., 2016). В принципе можно считать, что назначение любых медикаментов сопровождается иммунотропным эффектом, см. данные таблиц.

9.1 Лекарственная иммунотропность

Вероятность медикаментозной активации или подавления иммунологических показателей у больных в условиях исходной стимуляции (антиинфекционный иммунитет, аллергия, аутоиммунные заболевания) или супрессии (вторичный иммунодефицит, злокачественные новообразования, лимфопролиферативные заболевания) может быть достаточно фатальной, (А. И. Конопля и соавт., 2013).

При этом одновременное формирование иммунодефицитов и аллергии теоретически возможно, практически формируется достаточно часто, тем более, что ослабление супрессорных механизмов при гиперчувствительности, является формой иммунодефицита. Существует принципиальная возможность лекарственной индукции этих полярных иммунологических феноменов. Так, с одной стороны, вакцины, сывороточные, практически любые лекарствен-

ные препараты, не исключая растворы для инъекций, способны индуцировать аллергические реакции, с другой — антигистаминные, противовоспалительные, кортикостероидные, цитостатические, антибактериальные и другие препараты — подавление иммунитета.

Существуют некая фазность активации / подавления противо-бактериального и противовирусного иммунитета. Так, известно, что прививочная стимуляция продукции противобактериальных антител ассоциирована с временным снижением противовирусной устойчивости, что выражается повышением заболеваемости ОРВИ, а при вирусных инфекциях (грипп) наблюдается обратная картина активации антивирусного и подавления бактериального иммунитета, с соответствующими осложнениями.

Эффекты стимуляции или супрессии иммунологических реакций оказались зависимыми от силы антигенного раздражения. Так, малые дозы антигенов индуцируют гиперчувствительность или иммунологическую память; средние — эффекторный ответ и иммунологическую память; большие — иммунологический паралич, (А. М. Земсков и соавт., 2013). На этих механизмах построена теория сети Эрне-Рихтера: когда низкие концентрации антигенов обуславливают низкочонную толерантность (подавление иммунного ответа), средние — оптимальную реакцию (стимуляцию), большие — высокочонную толерантность (супрессию).

Качественно различные лекарственные средства обладают иммуностимулирующими и иммунодепрессивными свойствами: антибиотики, синтетические антимикробные препараты, мужские и женские половые гормоны, детоксиканты и antidоты, плазмозамещающие вопросы, антигипо- и антиоксиданты, белки, аминокислоты, витамины, гиполипидемические средства, антациды, сорбенты, гепато-протекторы, ферменты, ноотропы, адаптогены, общетонизирующие средства, β -адреноблокаторы, ингибиторы и блокаторы кальциевых каналов, антагонисты рецепторов ангиотензина II, нитрофураны, сердечные гликозиды, общие и местные анестетики, биологически активные, нестероидные противовоспалительные препараты и др., (А. И. Конопля и соавт., 2007).

Антигистаминные препараты (цитеризин, диметидин, фексофенадин, клемаксин, хлорпирамин и др., ингибируя активность туч-

ных клеток, регулируя высвобождение гистамина и прочие эффекты) обуславливают супрессию иммунитета.

Глюкокортикоиды через неизбирательный апоптоз популяций лимфоцитов (кортизончувствительных клеток способствуют иммуносупрессии).

Антиметаболиты (через нарушение синтеза нуклеиновых кислот лимфоидных клеток) — азатиоприн, бреквинар, метотрексат, микофеноловая кислота превращают лимфоидные клетки в нефункциональные.

Цитостатики (циклофосфан, 5-фторурацил, хлорамбуцил, 6-меркаптопурин и прочие препараты ингибируют митотическую активность разных клеток, в частности, лимфоцитов).

Пептидные иммунодепрессанты — циклоспорин способны блокировать созревание и дифференцировку лимфоцитов, при длительном использовании обуславливают онкопатологию.

Экстракты растений семейства аралиевых, зонтичных, молочайных и разноцветных реализуют иммуномодулирующий эффект. Таким же свойствами обладают препараты элеутерококка, женьшеня, аралии маньчжурской, эхинацеи пурпурной, радиолы розовой.

Полисахариды, полученные из грибов, водорослей, лишайников, высших растений реализуют иммуностимулирующую, противоопухолевую, радиопротек-торную, гепатопротекторную, антиоксидантную активность. В основе иммуотропного эффекта указанных препаратов лежит прямое или опосредованное действие на макрофаги, систему комплемента. При этом из растений двух семейств выделены полисахариды, ингибирующие фагоцитарную и секреторную активность макрофагов (Zhang et al., 1997; Luk et al., 2000). Большинство растительных полисахаридов реализуют многовариантность иммуотропных механизмов через активацию Т- и В-лимфоцитов, естественных киллеров клетки, макрофагов, образование противотиреоидных антител, влияния на внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} цАМФ, цГМФ, NO простагландинов E_2 . (Д. В. Незговорев и соавт. 2004; Л. К. Добродеева и соавт., 2004).

В спектре действия вышеуказанных лекарственных средств представлены — фагоцитарная активность, митогениндуцированная пролиферация лимфоцитов, индукция гуморального и клеточ-

ного вариантов иммунного ответа в норме, при холодовом стрессе, токсических формах поражения печени, алиментарном и возрастном нарушении липидного обмена (Е. Н. Конопля, 1997; Ф. Я. Байбурин Ф. Я. и соавт., 2000).

К иммуномодуляторам относятся протеоглики. Макрофаги и лимфоциты с помощью специфических рецепторов связывают гиалуроновую кислоту и протеоглики например в фитопрепаратах. Этот процесс обуславливает изменение цитоплазматических мембран, что приводит к агрегации и адгезии клеток, (Дж. Тринкаццо, 1972; Г. А. Поликар, 1975). Указанным объясняется иммуносупрессорный эффект, вызываемый гиалуроновой кислотой. В тоже время низкомолекулярные продукты гидролиза гиалуроната способны к стимуляции развития иммунного ответа на различные антигены.

Значительной иммуотропной активностью обладают водорастворимые витамины и продукты их комбинаций. Из литературы известны некоторые обобщения иммуномодулирующей способности витаминов при различных формах нарушения энергетического гомеостаза (Г. А. Лазарева, А. А. Конопля, 2003; Н. А. Конопля и соавт., 2004).

1. Выраженный иммуномодулирующий эффект наблюдается после совместного парного, но не отдельного применения кобаламина, фолата и пиридоксина.

2. Ретинола ацетат, токоферола ацетат и филлохинон при совместном введении с фолатом, кобаламином или пиридоксином уменьшают выраженность снижения функции нейтрофилов и иммунологической реактивности в большей степени, чем при отдельном применении.

3. Совместное применение витаминов эффективнее, чем отдельное, корректирует иммунометаболические параметры эритроцитов.

4. Регуляторы энергетического обмена — тиамин, биотин, инозин, участвуют в транспорте метаболитов энергетического обмена через внутреннюю мембрану митохондрий, L-карнитин, пантотенат, милдронат, стимулируют активность окислительной цепи, (В. С. Сухоруков и соавт., 2003; Е. А. Николаева, 2003).

5. Установлены иммуномодулирующие свойства у ретиноевой кислоты, являющейся системной регуляторной молекулой в обеспечении гомеостаза Т-клеточного звена иммунной системы.

6. Витамин Е обладает усиливает развитие Т-клеточного иммунного ответа, пролиферацию В-лимфоцитов, стимуляцию продукции ИЛ-2, угнетению Т-цитотоксических супрессоров, особенно в сочетании с селеном.

7. Тиамин в форме тиамин дифосфата активно корректирует иммунологические функции при поражении печени, интенсивных физических нагрузках, холодовом стрессе, панкреатите, хроническом сальпингоооорите.

8. Инозин в сочетании с тиамином способствуют усилению гуморального и клеточного иммунного ответа при физических нагрузках, охлаждении, острых формах токсического поражения печени, почек, кроветворной ткани. В тоже время биотин способствует иммуностимулирующему действию, тиамина, фолата, кобаломина, ретинола, филлохинона.

9. Салицилаты угнетают иммунную реактивность организма, подавляют образование антител против различных вирусов, бактерий и их токсинов, гетерологичных белков и эритроцитов, миграцию Т- и В-лимфоцитов, нарушают кооперативные взаимодействия иммуноцитов и тормозят развитие клеточно-опосредованных иммунных реакций, (А. С. Лещинский, 1975).

10. Включение милдроната в комплекс средств, применяемых для лечения больных ожирением, способствует повышению иммунологического статуса организма (С. С. Сергеев С. С. и соавт., 2005). Среди ферментов медицинского назначения наиболее изученными являются протеолитические ферменты животного, растительного и микробного происхождения (Л. К. Богуш, Л. Я. Шварцман, 1970; К. Н. Веремеенко, 1980; Вольф, Рансбергер, 1986; Gasiong Z. et al., 1997). При этом применение ряда препаратов может быть ограниченным иммуногенностью аллергизирующим действием.

11. Протеолитические ферменты оказывают выраженное влияние на рецепторный аппарат лимфоцитов крови и лимфоидных органов. Так, обработка лимфоцитов периферической крови трипсином вызывает торможение реакций розеткообразования, а папаин

их усиливает, (Garrido et al., 1974; Potter, Morge, 1978). При этом усиливается фиксация клеток в селезенке и печени и ослабляется — в лимфатических узлах, стимулируется включение ^3H -тимидина в ДНК спленоцитов, но не тимоцитов. Ряд протеолитических ферментов — папаин, коллагеназа, тромбин — не активируют лимфоциты или подавляют их митогенез (Mitchell, Bowers, 1978; Ulrich, 1979). Проназа, эластаза, субтилизин, альфа-химотрипсин, полиморфноядерных лейкоцитов подобно трипсину вызывают митогенный эффект или усиливают действие других митогенов (Girard, Fernandes, 1976; Hart, Streilein, 1976; Nakamura, 1976; Vischer, 1976; Ulrich, 1979).

По мнению Г. А. Чалого и соавт. (1988) стимулирующее влияние протеолитических ферментов на функцию иммуноцитов обусловлено несколькими путями: либо удаляются блокирующие факторы неизвестной природы или обнажаются дополнительные рецепторы; либо они разрушают белковый «репрессор», подавляющий митозы и ингибирующий работу рибосом; либо индуцируется выделение клеточного фактора, активирующего В-лимфоциты; либо в основе эффектов лежит стимуляция комплемента.

В модельных экспериментах, показано, что внутривенное и внутримышечное введение трипсина стимулирует развитие иммунного ответа на эритроциты барана, стафилококковый анатоксин у крыс и кроликов (Г. Т. Клыкова, 1976), тоже реакции гиперчувствительности замедленного типа и не влияет на реакции на Vi-антиген (Г. А. Чалый, Л. Г. Прокопенко, 1986).

В комплексной терапии стафилококковых гнойно-воспалительных процессов, протеазы обуславливают расщепление нежизнеспособных участков ткани, ускорение очищения очага воспаления от тканевого детрита, повышение чувствительности микрофлоры к действию антибиотиков, стимуляцию Т-В-зависимого иммунитета, (В. И. Стручков и др., 1991; Г. П. Иванова и др., 1997; Е. В. Шаталова и др., 1997; Wood G. R. et al., 1997).

Согласно современным представлениям иммуномодулирующие свойства протеолитических ферментов проявляются в большей степени при использовании до иммунизации Т-зависимым или Т-независимыми антигенами с преимущественным влиянием на

формирование иммунного ответа, но не на функциональную активность зрелых иммунокомпетентных клеток.

Поскольку, основные параметры иммунограмм больных зависят от величин показателей лейкограмм для анализа иммунного статуса надлежит учитывать данные влияния традиционных лекарственных средств на ключевые лабораторные тесты, см. таблицы.

Таблица 25

Действие традиционных лекарственных средств на слагаемые лейкограмм

Показатель	Изменение параметра	Лекарственные препараты
1	2	3
Лейкоциты	Повышение	Ампициллин, аллопуринол, адреналин, атропин, кортикотропин
	Снижение	Гидралазин, амидопирин, амитриптилин, аминазин, барбитураты, бактрим, бутамид, галоперидол, дихлортиазид, изониазид, индометацин, хлорамфеникол, линкомицин, метронидазол, оксациллин, рифампицин, стрептомицин, тетрациклины, фенацитин, хинин.
Лимфоциты	Повышение	Леводол, наркотические препараты, ПАСК.
	Снижение	Фенитолин, кортикостероиды, кортикотропин.
Нейтрофилы	Повышение	Гидрокортизон.
	Снижение	Аминазин, амитриптилин, бактрим, бутамид, дихлортиазид, изониазид, индометацин, хлорамфеникол, метронидазол, прокаинамид, рифампицин, хлорамбуцил.
Гранулоциты	Повышение	Гидрокортизон.
	Снижение	Клазапин, амидопирин, клозапин, амидопирин, антуран, бактрим, фенилбутазол, галоперидол, гентамицин, изониазид, ибупрофен, прокаинамид.

1	2	3
Эозинофилы	Повышение	Ампициллин, доксициллин, фенитоин, изрониазид, карбенициллин, метилдофа, прокаинамид, нистатин, олеандомицин, наперстянка, рифампицин, стрептомицин, тетрациклин, сульфаниламиды, феноти азины, цефалоспорины, эритромицин.
	Снижение	Аспирин, индометацин, кортикостероиды никотиновая кислота, никоинамид, эпинефрин,

Таблица 26

Обобщенные иммуотропные эффекты традиционных лекарственных средств

Иммуностимулирующий эффект	Иммунодепрессивный эффект
1	2
Антибиотики	Антибиотики
Эритромицин, амфотерицин В, леворин	Неомицин, тетрациклин, олеандомицин, стрептомицин, пенициллин, левомецетин
Нитрофураны	Нитрофураны
Фуразолидон	Фурацилин, фурагин
Антисептики	Алкилирующие производные
Хлорофиллипт, лизоцим	Циклофосфан
Стимуляторы метаболизма	Кортикостероиды
Оротат калия, рибоксин	Преднизолон, гидрокортизон, метипред
Психотропные	Антиметаболиты
Ноотропил (пирацетам), фенамин. Сиднокарб	6-меркаптопурин, 6-фторурацил
Плазмозамещающие растворы	Психотропные

1	2
Гемодез, реополиглюкин, желатиноль	Оксибутират натрия, альпроат натрия, фенибут, резерпин, аминазин
Противовоспалительные	Противовоспалительные
Реопирин	Амидопирин, салицилаты
Ферментативные	Нестероидные противовоспалительные
Трипсин	Ибупрофен, индометацин, вольтарен
α -адреномиметики	Антигистаминные
Норадреналин, мезатон	Димедрол, супрастин, пипольфен
M-холиномиметики	Ферментативные
Карбахолин	Рибонуклеаза
β -адреномиметики	α -адреноблокаторы
Дибазол	Фентоламин, тропафен, пирроксан
Витамины	β -адренолитики
A, C, E, группы B	Изадрин, изопротеренол

В таблице 26 обобщены данные по детализированному стимулирующему или супрессирующему влиянию традиционных лекарственных средств на три основные звена иммунитета без учета характера заболеваний, (А. И. Конопля и соавт., 2013).

Детальный анализ показал, что некоторые препараты разных групп, например азитромицин, изониазид, пиразинамид, стрептомицин обуславливают торможение всех трех звеньев иммунитета. С другой стороны — азитромицин, ципрофлоксацин, L-карнитол, менацион — их активировали. Понятно, что в условиях исходной супрессии или стимуляции у больных иммунного статуса возможна медакаментозная провокация формирования или утяжеления соответствующих заболеваний — дефицитов, аллергии, аутоиммунных расстройств.

Выяснено, что одни и те же антибактериальные препараты способны активировать и подавлять конкретные звенья иммунитета. Так, например рокситромицин обладает способностью стимулировать и подавлять основные звенья иммунной реактивности. Рифампицин, тетрациклин активируют клеточные, гуморальные, неспецифические реакции и в тоже время потенцируют гуморальные, неспецифические и — клеточные и фагоцитарные механизмы защиты, табл 27.

Таблица 27

Мишени действия антибактериальных препаратов на конкретные звенья иммунитета без учета характера заболеваний

Препараты	Звенья иммунитета					
	К	Г	Н	К	Г	Н
1	2	3	4	5	6	7
Эффекты	Иммуностимулирующий			Иммунодепрессивный		
Клиндамицин			+			+
Рокситромицин	+	+	+			+
Линкомицин			+			+
Эритромицин			+			+
Ципрофлоксацин			+			
Рифампицин	+	+	+		+	+
Макропен	+	+	+			
Тетрациклин	+	+	+	+		+
Доксициллин			+	+	+	+
Амфотерицин	+	+		+		
Фторхинолоны	+	+				
Нистатин	+	+				
Леворин	+	+				
Незорал	+	+				
Амиказин						+
Метациклин						+
Канамицин				+	+	+

1	2	3	4	5	6	7
Изониазид				+	+	+
Триметоприн		+	+	+		
Бактрим		+	+	+	+	
Сульфадиметоксин		+	+	+		
Миноциклин				+		
Ламициклин				+		
Цефалотин				+		
Левомецетин				+	+	
Стрептомицин				+	+	
Лимециклин						+
Гентамицин				+	+	+

Обозначения: (К) клеточное, Т-зависимое (Г) гуморальное, В-зависимое, (Н) неспецифическое звенья иммунитета, + маркировка мишеней действия препарата в иммунной системе.

Большой интерес представляется дифференцированное действие лекарственных средств на Т-В-зависимое и фагоцитарное звенья иммунитета. Так, абактал, мексикор, фосфоглиф активировали, клеточные, гуморальные, супрессировали фагоцитарные реакции иммунной системы. Кудисан — подавлял Т-В параметры и стимулировал фагоцитоз, гипоксен наоборот стимулировал— Т-Ф и — тормозил гуморальные показатели. L-аргинин супрессировал Т, стимулировал В-и Ф тесты, берлитион —подавлял Т- Ф, но активировал В. L-лизин, бисопролол, эналаприл, дигоксин, рефор-тал проявили себя депрессорами Т и активаторами В- иммунных реакций, а милдронат, триметазин — наоборот. С другой стороны энтеросгель, дегидрохверцитин — реализовали положительное действие на гуморальные и отрицательное — на фагоцитарные иммунные реакции. В тоже время ампициллин, цефазолин однозначно супрессировали клеточные; коэнзим Q, гептрал, стрептодеказа — их активировали, а тиогама потенцировала гуморальные параметры больных.

*Детализированные по звеньям иммуотропные эффекты
традиционных лекарственных средств*

Фармакологическая группа / наименование	Мишени воздействия		
	Т-система иммунитета	В-система иммунитета	Фагоцитоз
1	2	3	4
Антибактериальные препараты:			
Антибиотики и синтетические антимикробные средства:			
Абактал	+	+	-
Азитромицин	+	+	+
Ампициллин	-		
Изониазид*	-	-	-
Канамицин	-	-	-
Кларитромицин	+	+	+
Пиразинамид*	-	-	-
Рифампицин*	-	-	-
Рокситромицин	+	+	+
Стрептомицин*	-	-	-
Сумамед			+
Таривид*	+	+	+
Цефазолин	-		
Ципрофлоксацин*	+	+	+
Препараты влияющие на метаболизм:			
Детоксиканты и антидоты:			
Гипохлорит натрия			-
Антигипоксанты и антиоксиданты:			

1	2	3	4
L-карнитин	+	+	+
Гипоксен	+	-	+
Коэнзим Q	+		-
Кудесан	-	-	+
Мексидол	+	+	+
Мексикор	+	+	-
Милдронат	+		-
Триметазидин	+		-
Белки и аминокислоты:			
L-аргинин*	-	+	+
L-лизин*	-	+	
Витамины и их аналоги:			
Бенфотиамин*	+	+	
Биотин	+	+	+
Дигидрокверцитин		+	-
Кобаламин*	+		+
Менадион*	+	+	+
Никотинамид	+	+	+
Пиридоксин*	+		+
Рибоксин	+	+	+
Рибофлавина моноаденозинфосфат	+	+	+
Тиамин хлорид	+	+	+
Тиогамма		+	
Токоферола ацетат	+	+	+
Филлохинон*	+	+	+
Элькар*	+	+	+
Гиполипидемические средства:			

1	2	3	4
Алфлутоп	–	–	
Корректоры метаболизма хрящевой ткани:			
Липостабил*	+	+	+
Препараты, влияющие на функции желудочно-кишечного тракта:			
Антациды и сорбенты:			
Энтеросгель	+		–
Полифепан	+		–
Гепатопротекторы:			
Берлитион	–	+	–
Гептрал	+		
Фосфоглив	+	+	–
Эспа-липон	+	+	+
Эссенциале Н	+	+	+
Ферментные препараты:			
Вобэнзим	+		+
Гиалуронидаза	+		+
Лидаза*	+	+	+
Лизоцим*	+	+	+
Стрептодеказа*	+		
Трипсин*	+	+	
Препараты влияющие на психику:			
Ноотропы:			
Деманол*	+	+	
Пантогам*	+	+	+

1	2	3	4
Пикамилон*	+		+
Фенибут*	+	+	+
Адаптогены и общетонизирующие средства:			
АБИСИБ*	+	+	+
Препараты влияющие на тонус сосудов			
β-блокаторы:			
Бисопролол	-	+	
Ингибиторы АПФ:			
Зофеноприл	-	-	
Эналаприл	-	+	
Блокаторы кальциевых каналов:			
Амлодипин		-	
Сердечные гликозиды:			
Дигоксин	-	+	
Антагонисты рецепторов ангиотензина II:			
Лозартан	-	-	
Противовоспалительные и обезболивающие препараты:			
Местные анестетики:			
Лидокаин*	+		+
Противоопухолевые препараты:			
Антиметаболиты:			

1	2	3	4
Метотрексат	—		—
Заменители плазмы:			
Рефортан	+		—
БАД:			
Динамизан	+		+
Каскатол	+		
Каталитин*	+	+	
Лохеин*	+		+
Церулоплазмин	+	+	+
Цыгапан	+		+

Обозначения: Т, В, Ф — Т, В-зависимые и фагоцитарные показатели;
+ — стимуляция, — супрессия, * — экспериментальные.

9.2 Иммуотропные осложнения традиционных лекарственных средств

К разряду иммунопатологических состояний относят аллергизирующие феномены традиционных лекарственных препаратов.

Таблица 29

*Этиологическая структура аллергенности
лекарственных препаратов*

Препараты	Доля среди всех аллергических реакций на лекарства (в %)
1	2
Поливитамины	34,8
Антибиотики	22,7
Сульфаниламиды	10,6
Анальгетики	8,2

1	2
Тиамин бромид	6,8
Сердечно-сосудистые средства	4,1
Пиридоксин	3,0
Цианкобаламин	1,5
Противотуберкулезные препараты	1,5
Прочие	6,8

Таблица 30

Аутоаллергические реакции на лекарственные препараты

Препарат	Клиническая форма
Метилдофа	Гемолитическая анемия, хронический агрессивный гепатит и др.
Пеницилин, рифампицин, левомецетин	Гемолитическая анемия, гемолитическая тромбоцитопения
Стрептомицин, ПАСК, анальгетики	Аллергический агранулоцитоз
Хинин, хинидин, соли золота	Аллергическая тромбоцитопения
Апрессин	СКВ, псевдоволчанка, хронический агрессивный гепатит
Фурадонин	СКВ-подобные синдромы
Новокаиамид	СКВ

Таблица 31

Препараты, дающие перекрестные аллергические реакции

Препараты	Препараты, дающие перекрестные реакции
1	2
Пенициллин	Природные, синтетические, полусинтетические пенициллины, цефалоспорины
Левомецетин	Синтомицин
Тетрациклин	Рондомицин, метациклин, морфоциклин, олететрин, олеандомицин, вибрамицин

1	2
Сульфаниламиды	Новокаин, тримекаин, дикаин, бисептол, бактрим, альмагель А, солутан, ПАСК, гипотиазид, сульфакамфокаин, фуросемд, триампур, бутамин, букарбан
Салицилаты	Цитрамон, презоцил, амидопирин, анальгин, антипирин, бутадиион, реопирин, баралгин, бруфен, индометацин
Эуфиллин	Супрастин, этамбутол
Пипольфен	Аминазин, хлорпромазин, терален, тизерцин, пропазин, мажептил, меллерил
Барбитал	Теофедрин, пенталгин, антасман, этаминал натрия
Йод	Солутан, кардиотраст, раствор Люголя, энтеросептол
Пиперазин	Стугерон, циннаризин
Витамин В	Кокарбоксилаза, комплексные витаминные препараты

Таблица 32

Механизмы псевдоаллергических реакций на лекарства

Механизм	Препарат
1	2
Высвобождение медиаторов тучных клеток (гистаминлиберация)	Декстран, полимиксин В, рентгеноконтрастные соединения
Влияние на обмен арахидоновой кислоты	Анальгетики
Активация комплемента	γ -глобулин и сыворотки (иммунизации), рентгеноконтрастные соединения
Цитотоксическая дегрануляция	Хинин
Активация кининовой системы	Анальгетики, местные анестетики

1	2
Освобождение нейротрансмиттеров (регуляторных пептидов)	Глутамат, эритрозин
Возбуждение вегетативных рецепторов	Метабисульфит, местные анестетики
Нарушение всасывания (утилизации)	Лактоза, глютен

Как следует из представленных данных широкий набор лекарственных препаратов от антибактериальных, психотропных противовоспалительных, обезболивающих, сосудистых, метаболических и иных наделены способностью стимулировать и супрессировать различные звенья иммунной системы, индуцируя иммунологическую недостаточность, аллергию, аутоагрессивные расстройства, что вносит свой вклад в общей патогенез заболеваний.

Классическим вариантом формирования аллергии при введении иммунотропных препаратов является сывороточная болезнь. Эта патология возникает при введении в организм противостолбнячных, противогриппозных, противодифтерийных, противоботулинических, антирабических, противогангренозных и др. сывороток, антилимфоцитарных и других гаммаглобулинов. В основе патологии лежит образование иммунных комплексов и их отложение в стенках сосудов, стимулирующих систему комплемента, активные факторы которой и обуславливают клинику. При первом введении сыворотки симптомы появляются на 7—15 дней, при повторном, реакция может развиваться мгновенно. **Клинические проявления сывороточной болезни.** **Кожная сыпь** почти постоянный (90 %) признак патологии, сыпь полиморфна. **Лихорадка** обычно наступает на кануне (за 2 дня) до высыпаний или одновременно с ними, носит постоянный интермиттирующий или субфебрильный характер. **Суставной синдром** артралгии, напоминающие острую суставную ревматическую атаку, отечность, гиперемия суставов, синовии. Поражаются крупные и мелкие суставы — коленные, голеностопные, лучезапястные, реже межпозвоночные. **Лимфаденопатии** — быстрое увеличение региональных к месту введе-

ния лимфатических узлов, позже при тяжелом течении, в процесс вовлекаются и отдаленные. **Отеки лица, мошонки** и других участков кожи связаны с расстройством микроциркуляции, нередко сочетаются с нарушениями функции почек (гломерулонефрит). **Сердечно-сосудистая система** тоже может служить мишенью аллергической реакции в виде васкулитов в коже, поджелудочной железе, мышцах. Отмечаются нарушения функции сердца, глухость тонов, снижение АД, аритмии, миокардиты, перикардиты, инфаркты миокарда. **Поражения нервной системы** сопровождаются головной болью, возбуждением, энцефаломиелитами, полиневритами, парезами, параличами. По тяжести выделяют **легкую форму**, в виде отдельных симптомов, зудящей сыпи, лимфоаденопатии; **среднетяжелую** — с развернутой клинической картиной, гипертрофией лимфоузлов, изменениями в сердечно-сосудистой системе; **тяжелую** — с острым началом, генерализованной сыпью, гиперемией, слизистых оболочек ВДП, затруднениями дыхания, отеками лица, рук, болями в мышцах, суставах в течении 3—5 недель с вероятностью формирования хронических форм.

Лекарственная аутоиммунная системная красная волчанка. Длительное применение ряда лекарственных препаратов (допегита, новокаинамида, апрессина, дифенина, изониазида, тиоурацила, сульфаниламидов, пенициллина, аминазина, бутадiona, хинина, гризеофульвина, метилдофа, циклофосфана, стрептомицина, ПАСК, препаратов золота, сывороток и вакцин, больших доз иммуностимуляторов) может приводить к развитию аутоиммунных симптомов типа СКВ, с появлением LE-клеток, антител к ДНК, клинической симптоматике характерной для СКВ, (Р. М. Хаитов и соавт., 2000).

В основе механизма индукции аутоиммунопатологии, вероятно лежит связь лекарственных препаратов с белками организма с их превращением в аутоантигены на фоне подавления функции носителей маркера CD8 с цитотоксическими и супрессорными свойствами. Клиническими симптомами указанных состояний являются ревматические боли в суставах, особенно межфаланговых, повышение температуры, необычная слабость, появление выпота в суставах, плевриты, перикардиты, увеличение лимфатических узлов и селезенки,

а затем кожные проявления — «бабочки» Заболеваемость мужчин и женщин одинакова. С отменой лекарственных препаратов симптомы патологических процессов исчезают, с возобновлением лечения — возобновляются.

Глава 10 Спекулятивные механизмы иммунотерапии

10.1 Алгоритм назначения и виды иммунотерапии

Иммунная терапия реализует четыре основных направления устранения патологии защитных реакций:

— **коррекция гормонами и медиаторами иммунной системы** (тимические факторы, миелопептиды, цитокины типа интерферона, факторов переноса, ИЛ, колониестимулирующих факторов, факторов взаимодействия лимфоцит — макрофаг и др.);

— **иммунная инженерия** (переливание крови, трансплантация органов и тканей иммунной системы: костный мозг, клетки эмбриональной печени, тимуса, комплекс тимус-грудина и т. д.), введение суммы иммунных глобулинов или иммуно-глобулинов отдельных классов, плазмы крови);

— коррекция **иммуностимуляторами** естественного происхождения (вакцины, липополисахариды, бактериальные смеси, а также синтетическими препаратами — левамизол, диуцифон, полианионы, изопринозин и др.);

— **использование немедикаментозных воздействий** — лазерного и ультразвукового облучения, сорбционных методов, плазмафереза и др.

Блоки иммунотерапии — системная фармакологическая, системная немедикаментозная, местная, противовирусная (интерфероны, интерфероногены), нуклеиновая (нативные и синтетические нуклеиновые препараты), метаболическая / антиоксидантная, вспомогательная (композиция факторов традиционного лечения с учетом иммуотропности), общая (витаминотерапия, мембрано-, гепатопротекторы и др.); комплексная — системно-региональная,

иммуно-метаболическая, активно-пассивная, фармако-немедикаментозная.

Выделены следующие виды иммунотерапии.

1. Патогенетическая иммунотерапия. Регулировать иммунные реакции можно не только используя стимуляторы или супрессоры, иммунной системы, но и целенаправленно ингибируя естественные эндогенные активные факторы. Например, ЛТС4 — компонент лейкотриенов — является составным элементом медленно реагирующей субстанции анафилаксии, играющей ведущую роль в формировании бронхоспазма. В то же время этот компонент не инактивируется антигистаминными средствами и индометацином. Однако использование антагониста ЛТС4 — гамма-интерферона может обусловить торможение анафилактических реакций. Вместе с тем стимуляции пролиферации Т-лимфоцитов, киллинга ЕКК можно добиться использованием не только тимусных препаратов или нуклеината натрия, но и аспирина или индометацина, ингибирующих простагландины, которые тормозят указанные иммунные реакции.

2. Традиционная терапевтическая иммунотерапия. Коррекцию лабораторных расстройств у больных с иммунодефицитами на первом этапе можно осуществлять адресным подбором традиционных лекарственных средств, стимулирующих иммунную систему и ограничением препаратов, подавляющих ее. При аутоиммунных и аллергических заболеваниях применяется обратная тактика.

3. Метаболическая иммунотерапия. Поскольку любая иммунопатология ассоциирована с различными метаболическими расстройствами (нарушениями процессов переваривания и всасывания, перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, диснуклеотидозам и др.) рекомендовано проведение вспомогательного лечения. Оно включает назначение пациентам: ферментных препаратов для улучшения процессов пищеварения (фестала, панзинорма, панкреатина и пр.); биологически активных соединений, обладающих мембранопротекторными свойствами — энергизаторов, антиоксидантов, заместителей. Установлено, что при расстройствах липидного обмена и накоплении избыточной массы тела отмечается существенное подавление иммунной реактив-

ности. В этих случаях желательны назначение эссенциале, витаминов группы В, никотиамида и т. д. При расстройствах **нуклеинового обмена**, для коррекции иммунопатологических состояний больным необходимо назначать средства, нормализующие нуклеиновый обмен, препараты нуклеиновых кислот или средства, стимулирующие их синтез — нуклеинат натрия, деринат, ридостин, их синтетических аналогов (изопренозина, синтетических полинуклеотидов, полудана и др.); рибоксин, оротовую кислоту, метилурацил, пентоксил, витамины группы В и т. д.

Если клиническое состояние пациентов позволяет, то желательно предварительно реализовать метаболическую и традиционную терапевтическую коррекцию, а в последствии — собственно иммунотерапию. В принципе возможна и обратная тактика с предварительным устранением иммунологических расстройств у больных до проведения базового лечения заболевания.

4. Лечебная иммунотерапия в общебиологическом смысле представляет собой нормализацию структурных и функциональных нарушений иммунной системы при патологических процессах при обязательном достижении позитивного клинического эффекта. В лечебной практике существует немало примеров нормализации иммунного статуса при ухудшении клинического состояния больного и наоборот — сохранение выраженной иммунопатологии в стадии полной ремиссии заболевания. Необходимо учитывать, что наиболее часто нарушения иммунологической реактивности формируются при хронической патологии в условиях наличия равновесия энергетического и пластического дефицита (В. И. Покровский и соавт., 2005). Изменения этого баланса за счет неоправданной иммуностимуляции приводит к расходу энергопластических ресурсов и итоговому рецидиву или утяжелению заболевания. Во избежание этих осложнений у пациентов иммунотропные воздействия необходимо проводить на фоне полноценного белкового питания, назначения аминокислотных коктейлей, глюкозо-калий-инсулинового раствора и др.

Методология лечения вообще и иммунотерапии в частности острых «быстрых» и хронических «более длительных» патологических процессов принципиально различны. В первом случае необ-

ходимо купировать проявления болезни с минимальным действием на иммунную систему, во втором реализовать тоже самое, но на фоне стимулирующей терапии. Кроме указанного необходимо учитывать возраст больных, конкретные условия экологической обстановки и другие обстоятельства. Например, хронический бронхит у ребенка происходит в результате запаздывания развития иммунной системы, у старика — вследствие возрастной эволюции защитных реакций. Это определяет различия в лечебной тактике — активация иммунной системы или замещение утраченных ее функций.

Фармакологическая иммунотерапия нарушений защитных реакций организма включает косвенную — непосредственное воздействие на причину патологии и собственно иммунотерапию. Косвенная иммунотерапия применяется для устранения причин ее развития — кишечных расстройств (дисбактериоза кишечника, ферментативных и кинетических нарушений, ферментативной недостаточности, неполноценного питания и др.); повышенной эмоциональности; избыточной активации нейрососудистых реакций; заболеваний печени, эндокринной системы и др. Собственно иммунотерапия подразумевает коррекцию патологии иммунной системы, что косвенно проявляется клиническим эффектом — устранением симптомов и др.

Коррекция кишечных нарушений осуществляется с помощью бактериофагов для санирующего эффектов; биопрепаратов — пребиотиков (препаратов нормальной микрофлоры — энтерол, нормазе, хилак-форте);

— пробиотиков (лечебно-профилактических препаратов / зубиотиков — живых микроорганизмов — бифидумбактерин, лактобактерин, бификол;

— синбиотиков (комплексных препаратов про- и пребиотиков), трансплантации кишечной микробиоты здоровых лиц и др.

Для коррекции ферментной недостаточности используют — фестал, энгистал, панкреатин, панзинорм, дигестал, мезим-форте, вобензим, юэнзим. Для стимуляции отделения желчи применяют — истинные холиретики (аллохол, холензим, хологон), синтетические (циквалон, никодин, оксафенамид), растительные (кукурузные рыльца, бессмертник, мята перечная), гидрохолиретики (минераль-

ная вода), холекинетики (магния сульфат, препараты барбариса), спазмолитики (но-шпа).

Для лечения нейрорегуляторных расстройств рекомендуются адаптогены — лимонник китайский, элеутерококк, женьшень, седативные — плоды боярышника, корень валерианы, душицу, витамины — С, Е, А, В, микроэлементы — цинк, кобальт, селен, медь.

10.2 Спекулятивные феномены иммунотерапии

В последние годы появились ряд фактов не соответствующих классическим представлениям о свойствах модуляторов: вариабельность стабильных мишеней в иммунной системе; устранение конкретных расстройств препаратами с неспецифическим действием; реализация полярных эффектов корректоров в различных экспериментальных и клинических моделях (Н. М. Калинина и соав., 2008, Новиков Д. К., Новиков П. Д., 2009, Р. М. Хаитоа и соавт., 2010, А. М. Земсков и соавт., 2016, 2017).

Целью проведенных исследований было получение с помощью математических аналитических технологий дополнительной информации опубликованных данных клинико-лабораторного обследования более 1500 больных, страдающих более 30 нозоформами заболеваний: неспецифическими воспалительными заболеваниями легких (НВЗЛ) — изБА, сБА, экБА, энБА, ксБАК — инфекционно-зависимой, смешанной, экзогенной, эндогенной, кортикозависимой бронхиальной астмой; ХОБЛ — хронической обструктивной болезнью легких; ХОБ — хроническим обструктивным бронхитом; ОХСО, ОХГСО — обострением хронического серозного и гнойного среднего отитов; гнойно-воспалительными заболеваниями: обострения глубокой пиодермии, хронического пиелонефрита и сальпингофорита, острого сальпингофорита, гнойной инфекцией мягких тканей (ОГП, ОХПН, ОХСО, ОСО, ГИМТ; СМ, ГМ — серозным и гнойным менингитами; МКБ — мочекаменной болезнью; облитерирующим атеросклерозом, тромбангиитом, дермальным и гиподермальным ангиитами (ОА, ТА, ДА, ГА); гломерулонефритом, саркомой Капоши, грибовидным микозом, псориазом, дизентерией, ревматоидным артритом, УГХ — урогенитальным хламидиозом; ОХМ — офтальмохламидиозом; СР — синдромом

Рейтера, ротоглоточной и комбинированной дифтерией, их комбинациями.

Все больные получали традиционное лечение с иммунокорректорами различного происхождения: нуклеинатом натрия (НН), деринатом (Др), галавитом (Гл), ликолипидом (Лп), миелопипидом (Мп), суперлимфом (Сл), тимусными производными (Тп), габриглобином (Гб), полиоксидонием (По), нуклеинатом натрия (НН), вифероном, глутоксимом, гипоксеном, (А. М. Земсков и соавт., 2013, 2015).

Все пациенты до и после лечения подвергались лабораторно-клиническому обследованию с определением рутинными методами гематологических (Г), иммунологических (И), бактериологических или биохимических (Б), клинических (К) показателей.

Математический анализ данных включал: рейтинговый анализ отличий от заданного уровня общих и сгруппированных по методам обследования лабораторно-клинических параметров с ранговой оценкой (несущественной (3) при $< 0—33$ % показателей, средней (2) — $34—66$ % и значительной (1) > 66 % параметров; оценку влияния корректоров на отдельные звенья иммунитета; выявление с помощью коэффициента диагностической ценности опорных показателей сочетания базовых лекарственных средств с корректорами (ФМИ) и «собственных» эффектов модуляторов (ФМИсоб), независимых от традиционного лечения заболеваний, (А. М. Земсков и соавт., 2016, 2017).

Феномен иммуномодуляции

Под модуляцией понимают нормализацию функции иммунной системы через стимуляцию сниженных и супрессию повышенных параметров. В принципе этот феномен воспроизводит закон Вильдера, который в основном, принимается на веру, т. е. является аксиомой. Для его доказательства было проведено обследование 245 больных, страдающих — облитерирующим атеросклерозом и тромбангиитом, дермальными и гиподермальным ангиитом, экБА и энБА, разделенных на 12 рандомизированных групп, получающих традиционное для каждой нозоформы лечение и его комбинацию с модуляторами различного происхождения и механизма действия — тимусных производных или нуклеината натрия.

До и после лечения у пациентов определяли от 26 до 32 показателей иммунного статуса, характеризующих клеточное, гуморальное, фагоцитарное звенья, а так же — киллерные клетки, цитокины, гематологические маркеры воспаления и др. Количественным критерием оценки был расчет процента достоверно сниженных и, отдельно, увеличенных параметров от уровня нормы до лечения или от исходных значений после терапии (А. М. Земсков и соавт., 2016). Итоговую эффективность воздействий характеризовали суммой (Σ) стимулированных (+) или супрессированных (–) лабораторных тестов больных без учета качественных эффектов препаратов.

Получено, что у больных с преобладанием исходного снижения (–) иммунологических показателей (ОА – 41 % и ТА – 47 %) под влиянием Ти (25 и 37 %), или НН (40 и 49 %) наблюдалась достоверная стимуляция (+) от исходного уровня количества параметров. У страдающих ДА и ГА с альтернативной тенденцией — преимущественной активацией (+) фоновой реактивности (42 и 77 %) вектор действия тех же препаратов оказался достоверно отрицательным (–), у Ти — 49 и 92 %, у НН — 27 и 74 %. При экБА и энБА с паритетным изменением исходных параметров в сторону снижения и увеличения действенность обоих модуляторов оказалась незначительной. Складывается впечатление, что вектор эффекта иммуномодуляции на прямую зависит от исходного иммунного статуса больных.

Феномен регламентации мишеней модуляторов иммунными расстройствами

Особенности иммунологической реактивности пациента, как оказалось, являются факторами качественной модификации свойств модуляторов. В специальном исследовании изучалось влияние одного препарата на маркерный показатель — количество Т-лимфоцитов у пациентов, страдающих ревматизмом, ревматоидным артритом, пневмонией, бронхиальной астмой, хроническим обструктивным бронхитом, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, циррозами печени, пиелонефритом, дизентерией, сифилисом, глаукомой, секреторным средним отитом, гнойной ин-

фекцией мягких тканей, имеющих 2—3-степень снижения сигнального параметра. (А. М. Земсков и соавт., 2003).

Как следует из полученных данных, во всех случаях (14 нозоформ, более 300 больных) нуклеинат натрия достоверно стимулировал от исходного уровня количество клеток с маркером CD3⁺.

Аналогичные результаты были получены при использовании синтетического модулятора левамизола больными ревматоидным артритом, ревматизмом, бронхиальной астмой, циррозом печени; тимомиметика тимогена — ревматоидным артритом, хроническим бронхитом, секреторным средним отитом; гемодеза — ревматизмом, циррозами печени, бронхитом.

При этом установлено, что на клинических моделях с исходно нормальным количеством Т-клеток (гломерулонефрит, саркома Капоши, грибовидный микоз, псориаз), показана инертность тимусных препаратов по маркерному показателю. В тоже время у больных дизентерией активатор гуморального иммунитета миелопид не влиял на исходно завышенное количество В-клеток, но стимулировал сниженный уровень Т-лимфоцитов. У страдающих ревматоидным артритом, хроническим бронхитом, секреторным средним отитом Ти обусловил рост исходно сниженного числа В, но не увеличенного Т-клеток.

Итогом проведенных исследований является установление закономерности влияния исходного снижения величин иммунологических параметров на реализацию стимулирующего эффекта корректоров.

Феномен общеорганизменных эффектов иммунотерапии

Полученные данные свидетельствуют, что иммуномодуляторы помимо профильного наделены и общеорганизменным эффектом. Для его выявления у больных с 8 вариантами гнойно-воспалительных и бронхолегочных заболеваний до и после проведения иммунокоррекции с галавитом и нуклеинатом натрия оценивали стандартизованные гематологические (Г), иммунологические (И) и специфические для каждой нозоформы — бактериологические (Б) (ГВЗ), биохимические (Б) (НВЗЛ), клинические (К) показатели. Для интегральной ранговой оценки отличий от нормативного уров-

ня изученные параметры (Г, И, Б, К) группировали по методам исследования, и формализовали в виде формул общеорганизменных клиничко-лабораторных расстройств (ФОКЛР) с указанием ранга отличий, таблица 14, (А. М. Земсков и соавт., 2013, 2017).

Таблица 33

*Распределение действия иммуномодуляции
на клиничко-лабораторные показатели в рангах*

Забол.	Модулятор	ФОКЛР		Модулятор	Забол.
ОГП	Галавит	$\Gamma_1^* \text{Б}_2^* \text{И}_1^* \text{К}_1^*$	$\Gamma_1^* \text{Б}_2^* \text{И}_1^* \text{К}_1^*$	НН	сБА
ОХПН		$\Gamma_2^* \text{Б}_1^* \text{И}_1^* \text{К}_1^*$	$\Gamma_2^* \text{Б}_1^* \text{И}_1^* \text{К}_1^*$		экБА
ОХСО		$\Gamma_3^* \text{Б}_1^* \text{И}_2^* \text{К}_1^*$	$\Gamma_3^* \text{Б}_1^* \text{И}_2^* \text{К}_1^*$		энБА
ГИМТ		$\Gamma_1^* \text{Б}_1^* \text{И}_2^* \text{К}_1^*$	$\Gamma_1^* \text{Б}_1^* \text{И}_2^* \text{К}_1^*$		ХОБЛ

Обозначения: н — отличия от нормы, 1, 2, 3 — ранги отличий сгруппированных параметров.

Как следует из полученных данных, модуляторы галавит и нуклеинат натрия на различных клинических моделях обусловливают дифференцированное для каждой нозоформы распределение эффекта на лабораторно-клинические показатели.

Так, выраженность действия Гл на гематологические показатели была значительной — при ОГП, ГИМТ; средней — при ОХПН; несущественной — при ОХСО; тоже на бактериологические — при ОХСО, ГИМТ, иммунологические — ОГП и ОХПН и т. д. На иной клинической модели НВЗЛ другой модулятор (НН) реализовал аналогичную общую, но отличную в деталях закономерность. У больных со сБА была достигнута высокая коррекция измененных гематологических, иммунологических и клинических параметров; при экБА, соответственно — биохимических, иммунологических, клинических; при энБА — биохимических и клинических; при ХОБЛ — гематологических, биохимических и клинических.

Приведенные данные свидетельствуют, что у модуляторов различного происхождения реализуются: во-первых, общеорганизменный, во вторых — дифференцированный, в третьих — зависящие от патогенеза заболеваний эффекты воздействия на гематоло-

гические, бактериологические, биохимические, иммунологические и клинические показатели больных.

*Феномен метаболических эффектов
иммуномодулирующих препаратов*

Почти все иммуотропные препараты наделены метаболическим действием, возможно, в ряде случаев он просто не изучен. Так, метаболическое действие поли- и липополисахаридов выражается в интенсификации синтеза белка, активации системы «аденилатциклаза — цАМФ», включения в клетки селезенки ^3H -тимидина и различных ферментных систем. Под влиянием **продигиозана** достоверно стимулировалась активность гликолитических дегидрогеназ, Г-6-ФДГ -ключевого фермента гексозомонофосфатного шунта, характеристик СДГ, ГДГ, ферментов детоксикации NADH-NADPH диафораз, лизосомальных ферментов.

Синтетические модуляторы. Метаболическое действие **левамизола** также оказалось достаточно выраженным. В экспериментах показана его способность стимулировать активность ферментов гексозомонофосфатного шунта и йодирования белка в нейтрофилах, синтез ДНК, белка в лимфоцитах и макрофагах, увеличение секреции альфа-глюконидазы и катепсина D в фагоцитах, накопление внутриклеточного цГМФ в периферических лимфоцитах и гранулоцитах, рецепторов для IgG и C3 компонента комплемента у моноцитов и макрофагов. **Мурамилдипептид** оказался способным активировать различные лизосомальные ферменты, повышение внутриклеточного цАФМ, образование простагландинов, ДНК. **Полиэлектролиты (ПАК и П-4ВП)** в культуре ткани способствовали образованию ДНК и РНК. **Синтетические двухцепочечные РНК-поли И: Ц, поли А: У, поли Г: Ц** увеличивали включение ^3H — тимидина в лимфоидные и другие клетки, стимулировали образование аденилатциклазы, цАМФ. **Метилурацил и пентоксил** активировали холинэстеразу, образование белка и нуклеиновых кислот в культуре ткани. **Оротат калия**, являясь предшественником пиримидиновых нуклеотидов, включается в пиримидины РНК и ДНК, усиливает синтез РНК и ДНК в тканях легких, желудка, печени и других органов, оказывает анаболическое действие. **Рибоксин**

необходим для синтеза АТФ и других макроэргических фосфатов, улучшает энергетическое обеспечение различных клеток, повышает потребление тканями кислорода, увеличивает окислительно-восстановительный потенциал.

Тимусные производные, миелопептиды потенцировали синтез белка и нуклеиновых кислот в различных клетках. Первые дополнительно оказались регуляторами липидного обмена, снижали содержание глюкозы в крови, нормализовали показатели функции печени. У больных поверхностным васкулитом тимомиметики обусловили от уровня традиционного лечения нормализацию содержания в крови триптофана, а в моче — цистиновой кислоты, таурина, глютаминовой кислоты, пролина, глицина, аланина, α -аминомасляной кислоты, цистина, лизина, 1- метилгистидина, аргинина, 2- метилгистидина, суммы аминокислот. Тактивин вызвал снижение до нормы исходно увеличенного уровня глюкозы, щелочной фосфатазы, АСАТ, АЛАТ, холестерина, триглицеридов, ЛДГ, кальция и увеличения до нормы креатинина, общего билирубина, альбумина, железа, креатининфосфокиназы, всего 13 параметров. В моче отмечались повышенные сниженного содержания креатинина и уменьшение — натрия.

Взаимосвязи параметров иммунного, эндокринологического, липидного и белкового обмена при отдельных аутоиммунных заболеваниях, их сочетаниях до и после дифференцированного иммунотропного лечения.

Под наблюдением Г. М. Мещеряковой (1999 г.) находилось 195 больных, страдающих хроническим аутоиммунным тиреоидитом, инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗСД), атопической бронхиальной астмой (БА), комбинациями заболеваний ХАИТ + ИЗСД и ХАИТ + БА. В остром периоде заболевания пациентов обследовали общепринятыми методами с оценкой иммуно — эндокринного статусов, липидного, белкового обменов соответствующей математической обработкой, дополнительным определением ключевых параметров нарушений и интегральной характеристикой лабораторного статуса.

Липидный и белковые обмены тестировали следующими показателями: холестерин (Х), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), индекс атерогенности

(АГ), триглицериды (ТрГ), малоновый диальдегид (МДА) и, соответственно, общий белок (ОБ), α_1 , α_2 , β_1 , β_2 — белковые фракции, альбумин, сумма глобулинов (СГ).

Как следует из полученных данных, базовое лечение пациентов с ХАИТ + ИЗСД обусловило достоверное изменение лишь трех показателей (одного иммунного, двух — липидного обмена). Сочетание традиционной терапии с диуцифоном (Ди) привело к значимой динамике 4 = x параметров иммунного статуса, трех липидного и белкового обменов. Наконец, комбинация Ди с лечебным плазмаферезом (ЛПФ) привела к вариации 6 иммунных, 2 эндокринных, 4 липидных и 1 белкового показателей, что свидетельствует о модификации фармакологической и немедикаментозной коррекцией различных реакций, причем не только иммунных. Доказательством этого, являются и составляющие мишеней иммунокоррекции — наиболее изменившиеся от исходного уровня параметры; соответственно, T/t — ЛПВП $^-_1$ $\alpha 2^+_2$ Tc^+_2 , $T/t + Ди$ — Tc^+_3 T^+_3 $\alpha 1^+_2$, $T/t + Ди + ЛПФ$ — МДА $^-_2$ T^+_3 Tc^+_3 .

У пациентов с ХАИТ + БА достоверные изменения показателей иммунного, эндокринного статусов, липидного и белкового обменов после реализации трех вариантов лечения соответственно составили: T/t — ФМИ — НСТсп $^-_2$ $\alpha 2^+_2$ СГ $^+_1$; $T/t + Ди$ — ФМИ - T^+_3 Tc^+_3 $\alpha 2^-_1$; $T/t + Ди + ЛПФ$ — ФМИ — T^+_3 НСТсп $^-_2$ Tc^+_2 . Дополнительно хотелось бы отметить, что мишени реализации однотипной иммунокоррекции зависят не только от ее вида, но и характера патологии у больных.

Проведение рангового анализа показало, что у больных ХАИТ + ИЗСД максимальное изменение иммунного статуса обусловила традиционная терапия, далее $T/t + Ди + ЛПФ$. Аналогичное действие на эндокринные показатели реализовали: $T/t + Ди + ЛПФ$, $T/t + Д$, T/t . Соответственное изменение липидного обмена вызвали — $T/t + Ди + ЛПФ$, T/t , $T/t + Д$, то же белкового — $T/t + Ди$, T/t , $T/t + Ди + ЛПФ$.

У пациентов с ХАИТ + БА варианты лечения по снижающейся эффективности влияния на лабораторные показатели расположились в следующем порядке: иммунный статус — $T/t + Ди$, $T/t + Ди + ЛПФ$, T/t ; эндокринный статус — T/t , $T/t + Ди$, $T/t +$

Ди + ЛПФ; липидный обмен — Т / т + Ди + ЛПФ, Т / т + Ди; белковый обмен — Т / т + Ди, Т / т, Т / т + Ди + ЛПФ.

*Феномен иммуно-клинических эффектов
метаболических препаратов*

На различных клинических моделях **гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ)** — обострении глубокой пиодермии (ОГП), обострении хронического пиелонефрита (ОХПН), ОХПН + мочекаменная болезнь (МКБ), гнойной инфекции мягких тканей (ГИМТ) + аллергический дерматит (АД), + истинной экземы (ИЭ), остром (ОСО) и обострении хронического сальпингоофорита (ОХСО), ОХСО + бактериальный вагиноз (БВ), **герпетического кератита, уrogenитального хламидиоза (УГХ); неспецифических воспалительных заболеваний легких (НВЗЛ)** — смешанной, экзогенной, эндогенной бронхиальной астмы (сБА, экБА, энБА), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сБА + ХОБЛ, сБА + АД изучалось действие традиционного лечения заболеваний и его комбинации с антиоксидантом гипоксеном; (с антигипоксическими, антитоксическими, метаболическими, гемостимулирующими, иммунологическими свойствами), метаболитами — цыгапаном (пищевая добавка, содержащая 63 микро- и макроэлемента, аминокислоты, витамины), тыквеолом (реализующим гепатопротекторные, регенеративные, иммуностимулирующие, противовоспалительные эффекты), лимонтаром (препаратом лимонной и янтарной кислот стимуляторов нуклеинового обмена, окислительно-восстановительных процессов) и метаболитами нуклеинового происхождения — нуклеината натрия, дерината, изопринозина, на иммунологические, гематологические, биохимические, бактериологические, клинические показатели (Е. А. Бутырина, 2005, С. А. Гридина, 2005, А. М. Земсков и соавт., 1999, 2015).

У пациентов ранговым методом оценивали нормализующий эффект антиоксидантов и метаболитов на сгруппированные параметры, выстраивали итоговый рейтинговый алгоритм комплексного лечения, определяли ключевые мишени действия препаратов на иммунную систему — ФМИ с указанием порядка расположения параметров в формулах, вектора и степени их динамики от исходного уровня.

*Иммуно-клиническая эффективность дифференцированной
метаболической терапии ГВЗ различного генеза*

Заболева- ние / лечение	Показатели				Сумма рангов / эффект.	ФМИ
	Гемат.	Бакт.	Имм.	Клин.		
ОГП Тл Тл+гип	3/нес 2/сред	2/сред 2/сред	2/сред 2/сред	2/сред 2/сред	9/ 8/	T ₁ ⁺ , HCTcп ₃ , IgG ₃ ⁻ , ФЧ ₂ ⁺ , ФЧ ₃ ⁺ , T ₂ ⁺
ОХПН Тл Тл+гип	3/нес 2/сред	1/знач 1/знач	2/сред 2/сред	3/нес 2/сред	9/ 7/	T ₃ ⁺ , IgA ₃ ⁺ , ЦИК ₂ ⁻ , IgM ₂ ⁻ , ЦИК ₃ ⁻ , MCM ₃ ⁺
ОХПН +МКБ Тл Тл+гип	3/нес 2/сред	2/сред 2/сред	3/нес 2/сред	2/сред 2/сред	10/ 8/	MCM ₂ -T ₁ ⁻ , IgM ₃ ⁺ , B ₃ ⁺ , Так ₃ ⁻ , ЦИК ₃ ⁻
УГХ Тл Тл+гип	2/сред 2/сред	1/знач 1/знач	2/сред 2/сред	2/сред 2/сред	7/ 7/	T ₂ ⁻ , Tх ₂ ⁻ , MCM ₂ ⁻ , Лф ₃ ⁺ , B ₃ ⁺ , M ₂ ⁻
ГИМТ Тл Тл+гип	1/знач 1/знач	2/сред 2/сред	2/сред 2/сред	1/знач 1/знач	6/ 6/	IgM ₃ ⁻ , ФНО ₃ ⁻ , ЦИК ₂ ⁻ , T ₃ ⁺ , Tх ₃ ⁺ , ФП ₃ ⁺
ГИМТ+АД Тл Тл+гип	2/сред 1/знач	3/нес 2/сред	2/сред 2/сред	2/сред 1/знач	9/ 8/	ФНО ₃ ⁻ , Лин ₃ ⁻ , IgM ₃ ⁻ , T ₃ ⁺ , Так ₃ ⁺ , НКт ₃ ⁺
ГИМТ+ИЭ Тл Тл+гип	2/сред 2/сред	2/сред 2/сред	3/нес 2/сред	2/сред 2/сред	9/ 6/	Лин ₂ ⁻ , MCM ₂ ⁻ , IgA ₂ ⁻ , HCTак ₂ ⁺ , ФП ₂ ⁻ , ЦИК ₂ ⁻
ОХПН Тл Тл+цыг	3/нес 2/сред	1/знач 1/знач	2/сред 2/сред	3/нес 2/сред	9/ 7/	T ₃ ⁺ , IgA ₃ ⁺ , ЦИК ₂ ⁻ , HCTcп ₃ ⁻ , ФЧ ₃ ⁻ , НКр ₃ ⁺
ОХСО Тл Тл+цыг	3/нес 2/сред	2/сред 3/нес	2/сред 2/сред	2/сред 3/знач	9/ 8/	Лф ₃ ⁻ , НК ₂ ⁻ , IgM ₂ ⁻ , HCTак ₃ ⁻ , ФЧ ₂ ⁻ , ФП ₂ ⁻
ОХПН Тл Тл+цыг	3/нес 2/сред	1/знач 1/знач	2/сред 2/сред	3/нес 2/сред	9/ 7/	T ₃ ⁺ , IgA ₃ ⁺ , ЦИК ₂ ⁻ , НКр ₃ ⁺ , НКт ₃ ⁻ , ИЛ4 ₃ ⁺
ОХСО +БВ Тл Тл+тык	2/сред 1/знач	2/сред 2/сред	3/нес 3/нес	1/знач 1/знач	8/ 7/	B ₃ ⁻ , ФЧ ₃ ⁻ , НКц ₃ ⁻ , MCM ₃ ⁻ , B ₂ ⁺ , ИЛ6 ₂ ⁻
ОСО Тл Тл+лимон	3/нес 2/сред	2/сред 2/сред	3/нес 2/сред	2/сред 2/сред	10/ 8/	IgM ₂ ⁺ , ЦИК ₂ ⁻ , Tх ₂ ⁻ , IgA ₃ ⁺ , Tц ₃ ⁺ , ФЧ ₃ ⁺

Обозначения: см. текст.

Данные таблицы 34 свидетельствуют, что дополнительно назначенный больным гипоксен обуславливает неоднозначное позитивное действие на изученные параметры больных, страдающих различными гнойно-воспалительными заболеваниями. Так, преимущественная нормализация иммунологических показателей были достигнута у пациентов с ОХПН, ГИМТ + ИЭ; тоже — гематологических — ОГП, ОХПН, ОХПН + МКБ, ГИМТ + АД; тоже бактериологических — ГИМТ + АД; тоже — клинических — ОХПН, ГИМТ + АД. В сумме повышение итоговой действенности комплексного лечения за счет антиоксиданта было показано в 5 случаях из 7 — ОГП, ОХПН, ОХПН + МКБ, ГИМТ + АД, ГИМТ + ИЭ. В тоже время при урогенитальном хламидиозе и гнойной инфекции мягких тканей преимущества за счет гипоксена достигнуть не удалось. Важным обстоятельством является абсолютная вариация мишеней действия традиционного лечения по порядку расположения, вектора и степени изменений параметров в формулах за счет гипоксена в зависимости от вида заболеваний. Например, ФМИ традиционного лечения ОХПН включает ($T^+IgA^+ЦИК^-$) накопление Т-клеток, иммунных глобулинов класса А, снижение ЦИК, при введении антиоксиданта мишенями комплекса оказались ($IgM^-ЦИК^-МСМ^+$) — IgM, циркулирующие иммунные комплексы и молекулы средней массы. При УГХ соответственно — $T^-Tx^-МСМ^-$ и $Лф^+V^+M^-$.

В принципы аналогичные результаты повышения эффективности традиционного лечения и смены его механизма действия была получены при дополнительном введении больным с обострением хронического пиелонефрита и обострения хронического сальпингоофорита — цыгапана; ОХСО + БВ — тыквеола; острого сальпингоофорита — лимонтара.

Обращает на себя внимания факт смены ФМИ, например цыгапана в зависимости от вида заболевания. Так, формула мишеней коррекции метаболика при ОХСО слагалась ($НСТак^+ФЧ^+ФП^+$) из тестов, характеризующих поглотительную и метаболическую способность фагоцитов, при ОХПН ($НКр^+НКт^+ИЛ4^+$) — двух субпопуляций натуральных киллеров и провоспалительного интерлейкина 4.

*Иммуно-клиническая эффективность метаболической
терапии гипоксеном НВЗЛ различного генеза*

Забол / лечение	Показатели			Сумма ран- гов / эффек	ФМИ
	Гем.	Имм.	Клин		
сБА Тл Тл+гип	2/сред 2/сред	2/сред 2/сред	2/сред 1/знач	6/ 5/1	$T_3^+ T_x^- B_2^-$ $L\phi_2^+ IgM_2^- T_x^-$
экБА Тл Тл+гип	1/знач 1/знач	2/сред 2/сред	1/знач 1/знач	4/1 4/1	$T_3^+ IgA_2^+ T_u^+$ $L_3 IgG^+ IgA_3^-$
энБА Тл Тл+гип	3/нес 3/нес	2/сред 3/нес	2/сред 1/знач	7/1 7/1	$IgM_2^- T_x^- T_2^-$ $HK_2^+ IgM_2^+ L\phi_2^-$
ХОБЛ Тл Тл+гип	2/сред 2/сред	2/сред 2/сред	2/сред 1/знач	6/П 5/1	$IgA_3^+ IgG_2^+$ ЦИК $_2^-$ $IgG_3^+ IgA_3^+ ИЛ_4^-$
сБА+- ХОБЛ Тл Тл+гип	2/сред 1/сред	2/сред 2/сред	2/сред 1/знач	6/П 4/1	$T_3^- MCM_2^+ IgA_2^+$ $ИЛ_4^+ ФЧ_3^- Л_2^-$
сБА+АД Тл Тл+гип	3/нес 3/нес	3/нес 2/сред	2/сред 1/знач	8/П 6/1	$ИЛ_4^- ФЧ_2^-$ IgM_2^+ $IgA_3^+ ФЧ_2^-$ $CD16^+$

Обозначения: см. выше.

У больных с НВЗЛ (сБА, экБА, энБА, ХОБЛ, сБА + ХОБЛ, сБА + АД) исследовалось влияние гипоксена на иммунологические, гематологические и клинические показатели, см. таблицу 4.

При смешанной форме бронхиальной астмы антиоксидант повысил итоговую эффективность комплексного лечения. При экзогенной и эндогенной бронихальной астме активность препарата не проявилась. Однако характер его действия на отдельные клинико-лабораторные показатели отличался. Так, при экБА влияние Тл и Тр + гип на гемато-иммуно-клинические параметры было одинаковым — 1 и 1 / значительное, 2 и 2 / среднее, 1 и 1 / значительное, в сумме в рангах — 4 и 4. В тоже время при энБА вариации

иммунологических тестов были выше при Тл составили 2 ранга, Тл + гип — ниже 3; динамика гематологических параметров оказалась равноценно — несущественной в обоих случаях — 3 и 3; тоже по клиническим — было показано преимущество гипоксена — 1 / значительный эффект против 2 / средний. При этом в сумме активность обоих вариантов лечения больных оказалась одинаковой — 7 и 7 рангов. Однако при этом ключевой состав формул мишеней иммунокоррекции был дифференцированным — T^+ , IgA^+ , Tc^+ и L^- , IgG^+ , IgA^+ , IgM^+ , Tx^- , T^+ и $НК^+$, IgM^+ , $Лф^-$.

В тоже время у больных с сБА, ХОБЛ, сочетание смешанной формы бронхиальной астмы с хронической обструктивной болезнью легких и с аллергическим дерматитом гипоксен обусловило итоговое повышение действенности комплексного метаболического лечения. Особенно демонстративно выраженным оказалось действие гипоксена у пациентов со сложной патологией — сБА + ХОБЛ и сБА + АД.

Определенный интерес представляло определение спектра мишеней одного препарата гипоксена в иммунной системе у пациентов с 6 видами бронхо-легочных заболеваний. Ими оказались — лейкоциты, лимфоциты, Т-хелперы, натуральные киллеры, иммунные глобулины трех основных классов, поглотительная активность фагоцитов, концентрация провоспалительного цитокина — интерлейкина 4. Преимущественным вектором изменений иммунологических параметров был стимулирующий (положительный).

Иммуно-метаболические препараты с другим механизмом действия -деринат и цыгапан, так же, проявили дифференцированное действие на больных страдающих локальной вирусной инфекцией — герпетическим кератитом. Предельное мобильное влияние на иммунную систему пациентов было достигнуто после комбинированного применения обоих препаратов. Цыгапан в зависимости от вида сопутствующей терапии или метода сравнения, действовал на метаболическую и поглотительную способность фагоцитов, ЦИК или — на Тх, ЦИК, НСТак или — на ЦИК, CD8, CD19- позитивные клетки; или — на Тх, IgA, НК. При аналогичном анализе мишенями дерината оказались либо клеточные факторы ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$), либо — $CD4^+$, $ЦИК^-$, $НСТак^+$ (Т-В-зависимые параметры

и кислородный метаболизм нейтрофилов); либо — $\Phi\text{П}^+_2$, Л^+_2 , CD4^-_2 и Л^+_2 , Ig A^-_2 , HCTсп^-_2 .

Таким образом показано, что различные метаболиты и антиоксиданты, назначенные на фоне традиционного лечения широкого спектра гнойно-воспалительных и неспецифических бронхолегочных заболеваний в большинстве случаев достоверно повышают итоговую клинико-лабораторную эффективность комплексных воздействий на больных и принципиально меняют наборы сигнальных тестов в формулах мишеней иммунокоррекции (ФМИ) использованных препаратов.

*Феномен сложения механизмов слагаемых
комбинированной иммунотерапии*

Мы постулируем, что механизм действия комплексного лечения больных слагается из иммунотропных эффектов:

— традиционных лекарственных средств, — их комбинации с модулятором и — «собственного» эффекта последнего, независимого от терапевтического сопровождения больных, табл. 36.

Таблица 36

Феномен сложения механизмов комбинированной иммунотерапии

Заб. / леч	ФМИ	ФМИсоб		ФМИ	Заб. / леч
1	2	3		4	5
ОГП / Тл	В^+_3 , Тц^-_3 , HCTсп^+_3			Так^-_2 , IgM^+_2 , Тх^-_2	ОХСО / Тл
+Рл	Так^+_3 , IgG^+_3 , Г^+_3	Тц^-_2 , Тх^-_2 , IgG^-_2	Тх^+_3 , Так^+_3 , IgM^+_3	Тх^-_3 , Тц^-_3 , HKp^+_3	+Тп
+Ип	HKr^+_3 , HKp^+_3 , ИЛ4^+_3	Г^+_2 , ИЛ8^-_2 , IgA^+_2	$\Phi\text{П}^+_3$, ЦИК^-_3 , MCM^-_3	IgA^+_3 , $\Phi\text{П}^+_3$, В^-_2	+Гб
+Лп	Так^+_3 , IgG^-_3 , Г^+_3	ИЛ6^-_3 , $\Phi\text{П}^-_3$, Так^-_2	Г^+_3 , HCTак^+_3 , HCTсп^-_3	Тр^+_3 , H-CTсп^+_3 , $\Phi\text{Ч}^+_3$	+По
+Км	HCTсп^+_3 , Тц^+_3 , Тх^+_3	Тц^-_2 , $\Phi\text{Ч}^-_2$, Тх^-_2	IgM^-_2 , Тх^+_3 , $\Phi\text{НО}^-_3$	Тх^+_3 , H-CTак^+_3 , MCM^-_3	+Км

1	2	3		4	5
ОХПН / Тл	T_3^+, IgA_3^- ЦИК $_2^-$			Tx_2^+, Θ_2^- IgG_2^+	ГИМТ / Тл
+Цг	$НСТсп_3^+, \Phi\chi_3^-$ $НКр_3^-$	$\PhiНО_3^-$ $ИЛ8_2Ma_3^-$	$ИЛ4_2H_3^-$ $СТсп_2^+$ ЦИК $_2^-$	$\Phi\chi_2^-$ $СТак_2^+$ T_2^+	Гип
+Сп	$Тр_3^+, B_3^+, Tц_3^+$	$T_2^+, НКц_2^-$ IgG_2^+	$Лф_3^+, T_3^-$ $x_3^-, НК_2^+$	$НК_2^+, \PhiП_2^+$ IgG_2^-	Лп
+Др	$НСТсп_3^+, \Phi\chi_3^-$ $НКр_3^-$	$Tц_3^+, B_3^+, Тр_3^+$	$Лф_3^+, H_3^-$ $Tц_2^-$	$Лф_3^+, T_3^+$ $НСТсп_2^+$	Дер
+Км	$Tx_3^+, Тр_3^+$ ЦИК $_3^-$	$Tx_3^+, НКц_2^-$ $ИЛ8_3^-$	$ИЛ8_3^-, Лф_3^+$ IgM_3^-	$Лф_3^+, M_3^-$ $СМ_2^-$ $\PhiП_3^+$	Км

Обозначения: км — комбинации, остальные обозначения см. выше.

Как следует из данных, таблицы 36, при использовании дифференцированной иммунокоррекции при учете набора, порядка расположения, вектора и степени изменений сигнальных параметров в типовых формулах выявлен феномен формирования нового качества композиций, на 75—100 %. Так, мишенями одного традиционного лечения обострения глубокой пиодермии (ФМИТл — $B_3^+, Tц_3^+, НСТсп_3^+$) оказались В-лимфоциты, Т-цитотоксические супрессоры, оперативный кислородный метаболизма нейтрофилов. В результате дополнительного назначения больным ронколейкина (ФМИРл — $Tак_3^+, IgG_3^+, T_3^+$) — произошло накопление содержания Т-активных лимфоцитов, иммунных глобулинов класса G, Т-клеток). При этом «собственный» эффект ронколейкина (ФМИсобРл — $Tц_2^+, Tx_2^+, IgG_2^-$) замыкался на регуляторных субпопуляциях Т-клеток и дефиците Ig G). При использовании изопринозина (ФМИРл — $НКТ_3^+, НКр_3^+, ИЛ4_3^+$) и (ФМИсоб Рл — $T_2^+, ИЛ8_2^-, IgA_2^+$) — наблюдалась недостаточность субпопуляций НК-клеток, накопление противовоспалительного ИЛ4 и —дисбаланс Т-лимфоцитов, ИЛ8 и IgA. После назначения ликопида, соответственно — (ФМИЛп — $Tак_3^+, IgG_3^-, T_3^+$) и (ФМИсоб Лп — $ИЛ6_3^-, \PhiП_3^+, Так_2^+$) — стиму-

ляция содержания Так, Т-лимфоцитов, дефицит IgG и — торможение синтеза провоспалительного ИЛ6, потенцировании фагоцитоза, числа активированных лимфоцитов. После реализации тройной комбинации воздействий (Тл + Рл + Ип + Лп) — (ФМИ — НСТсп⁺, Тц⁺₃Тх⁺₃) и (ФМИсоб — Тц⁺₂ФЧ⁺₂Тх⁺₂) — активация поглотительной и метаболической способности нейтрофилов, регуляторных Т-клеток.

Таким образом, назначение пациентам с ОГП сочетания традиционного лечения с 3 модуляторами задействует практически все компоненты иммунной системы — Т-В-клетки, натуральные киллеры, их субпопуляции, иммунные глобулины разных классов, поглотительную и метаболическую способность фагоцитов, про- и противовоспалительные цитокины, вызывая разнонаправленные их изменения. У пациентов с иными вариантами ГВЗ обнаружены соответствующие закономерности.

На первый взгляд эти данные опровергают наличие какой-либо иммуотропной специфичности у корректоров, но с другой точки, конкретизируют ее в зависимости от нозоформ, клинических особенностей заболеваний, свойств отдельных модуляторов, их комбинаций и др. В целом эти данные подтверждают фундаментальную особенность реагирования иммунной системы — достижение гомеостаза различными путями. Иммуотропам в этом контексте принадлежит роль индуцирующего выбора оптимальных механизмов.

Феномен влияния иммунотерапии на вариабельность клинико-лабораторных расстройств

На начальном этапе оценивалось влияние поливариантной иммунотерапии на вариабельность сгруппированных общеорганизменных –гематологических, бактериологических / биохимических, клинических и иммунологических показателей у больных с ГВЗ и НВЗЛ относительно аналогичного эффекта одного традиционного лечения. Для этого рассчитывался процент отличий от суммы рангов больных, получивших одно традиционное лечение и — его различных комбинаций с модуляторами, (А. М. Земсков и соавт., 2016, 2017), табл. 37.

Снижение вариабельности общеорганизменных параметров под влиянием иммунотерапии

Заб / лечение	Показатели				% снижения вариабельности		Показатели				Заб / лечение
	Г	Б	К	И			Г	Б	К	И	
ОГП / Трл	1	1	2	3			2	3	2	2	сБА / Тр.л
+Рл	1	1	2	2	14,3	22,2'	1	3	2	1	+Тп
+Ип	1	1	1	3	14,3	11,1	3	2	1	2	+Мп
+Лп	1	1	1	2	28,6'	22,2'	1	2	1	3	+По
+Км	1	1	1	1	42,9'	56,0'	1	2	1	1	+Км
ОХПН / Тр.л	3	2	3	3			3	3	1	2	экБА / Тр.л
+Цг	2	2	2	3	18,2	40,0'	2	2	1	1	+НН
+Сп	1	2	2	3	27,3'	30,0'	2	2	1	1	+Гп+НН
+Др	1	2	1	2	45,5'		1	3	1	3	энБА / Тл
+Км	1	2	1	1	54,5'	25,0'	2	2	1	1	+НН
ОСО / Тр.л.	3	3	2	2	10,0	37,5'	1	2	1	1	+Гп+НН
+ГГ	3	2	2	2	10,0		2	3	2	2	ХОБЛ / Тр.л.
+Рд	2	2	2	2	20,0	11,1	3	2	1	2	+Бм
+Вф	3	2	1	2	20,0	33,3'	2	1	1	2	+Гп+Бм
+Км	2	1	1	1	50,0'		3	2	2	3	БА+ХОБЛ / Тр.л.
ОХСО / Тр.л	2	3	2	3			2	3	2	3	+Гп
+Тп	1	3	1	3	20,0'	10,0	2	3	1	3	+НН
+Гб	2	3	1	3	10,0	20,0'	1	3	1	2	+Бм
+По	1	3	1	2	30,0'	30,0'	2	2	1	2	+Км
+Км	1	2	1	2	40,0'						

Обозначения: см. выше.

Из данных таблицы 37 следует, что дополнительное назначение пациентам с 4 видами ГВЗ и 5 — НВЗЛ — ликопида, суперлимфа, дерината, тимомиметиков, полиоксидония, нуклеината натрия, бронхомунала, но не — ронколейкина, изопринозина, донорского гаммаглобулина, ридостина, виферона и др. обусловило достовер-

ное снижение варибельности клинико-лабораторных параметров относительно действенности одного базового лечения больных. При этом комбинации двух, особенно трех препаратов — различного происхождения — тимусных и миелопептидов, активаторов отдельных звеньев иммунитета, местной и системной резистентности, метаболиков с корректорами, гаммаглобулинов с интерферонгенами и др. оказались эффективными в 33,3—54,5 %.

Для сопоставительной оценки варибельности иммунологического статуса осуществлялась группировка соответствующих показателей по 4 звеньям реактивности: Т-, В-зависимым, Ф-фагоцитарным, Ц — цитокиновым у пациентов с 4 видами ГВЗ (ОГП, ОХПН, ОХСО, ГИМТ), получившим традиционное лечение и его комбинацию с модулятором галавитом. Полученные данные формализовали в виде формулы расстройств звеньев иммунной системы (ФРЗИС, (А. М. Земсков и соавт., 2017). В качестве критерия эффективности терапии рассчитывали процент отличий от суммы рангов у больных в остром периоде заболеваний, табл. 38.

Таблица 38

Снижение варибельности иммунологических параметров под влиянием иммунотерапии.

Забол.	Лечение	ФРЗИ	% снижения варибельности		ФРЗИ	Лечение	Забол.
ОГП	Фон	T_2^u, B_2^u, Φ_1^u ${}_1^u C_3^u$			T_2^u, B_1^u, Φ_1^u ${}_2^u C_1^u$	Фон	ОХСО
	Тл	T_2^u, B_2^u, Φ_2^u ${}_3^u C_1^u$	11,4	0,0	T_2^u, B_1^u, Φ_1^u ${}_2^u C_1^u$	Тл	
	Тл+Гл	T_3^u, B_1^u, Φ_1^u ${}_3^u C_2^u$	23,0*	54,5*	T_2^u, B_3^u, Φ_3^u ${}_3^u C_3^u$	Тл+Гл	
ОХПН	Фон	T_1^u, B_1^u, Φ_1^u ${}_2^u C_1^u$			T_1^u, B_1^u, Φ_1^u ${}_3^u C_2^u$	Фон	ГИМТ
	Тл	T_3^u, B_2^u, Φ_2^u ${}_2^u C_2^u$	55,5*	70,0*	T_3^u, B_2^u, Φ_2^u ${}_3^u C_2^u$	Тл	
	Тл+Гл	T_2^u, B_3^u, Φ_3^u ${}_2^u C_1^u$	62,5*	63,6*	T_3^u, B_3^u, Φ_3^u ${}_3^u C_2^u$	Тл+Гл	

Обозначения: см. выше.

Установлено, что проведение комплексного традиционного лечения с галавитом во всех случаях обусловило достоверное снижение вариабельности иммунологических параметров в пределах от 23,0 до 63,6 %. Одно традиционное лечение по этому критерию оказалось эффективным при ОХПН, ГИМТ, но не ОГП и ОХСО. Таким образом реализация иммунотерапии способствует снижению вариабельности общеорганизменных и иммунологических параметров.

*Феномен троичного кода формирования
иммунопатологии и ее коррекции*

Нарушения гомеостаза вообще и иммунологического в частности реализуется различными путями, через активацию или супрессию широкого спектра физиологических и патологических процессов. Для идентификации этих механизмов с целью последующей их направленной коррекции предлагается выделение трех стадий развития процесса, трех уровней и трех фаз вариаций иммунологической реактивности (А. М. Земсков и соавт., 2013, 2016).

Первая стадия включает индукцию иммунных реакций, которая сопровождается развертыванием второй — типовых неспецифических метаболических механизмов, с последующим развитием третьей клинической стадии процесса. Все три стадии реагирования подвержены интеграции для достижения итоговой цели разрушения чужеродного объекта и восстановления гомеостаза.

Например, при развитии НВЗЛ наблюдается угнетение клеточных иммунных реакций с дисбалансом регуляторных субпопуляций, что согласовано с активацией перекисного окисления липидов, накоплением медиаторов аллергии, диснуклеотидозом, нарушениями белково-синтетических процессов и итоговыми функциональными и деструктивными изменениями легких (А. М. Земсков и соавт., 2017). При обследовании больных, страдающих 7 вариантами цереброваскулярной патологии (артериальной гипертонией 1,2,3 стадий, гипертоническим кризом, острой гипертонической энцефалопатией, транзиторной ишемической атакой, ишемическим и геморрагическим инсультами) показана связь иммуно-биохимических показателей. Она выразилась в дрейфе слагаемых типовых ФРИС, к которым вначале: относятся исключительно параме-

тры иммунной системы, затем появляются свидетельства накопления метаболитических продуктов перекисного окисления липидов, далее — компенсаторной активации антиоксидантной системы (А. М. Земсков и соавт., 2016).

Постулируется **3 уровня** формирования антиинфекционной резистентности, которые в цифровом виде отображаются как 2:1 — два неспецифических и один специфический уровня. **Первый** в основном обусловлен доиммунологическими механизмами — механическими барьерами, нормальной микрофлорой, бактерицидными гуморальными факторами, нормальными антителами, гранулоцитами, моноцитами, естественными киллерами и пр. Все эти механизмы активно реализуют свое действие от первых моментов нарушения гомеостаза до 4 суток. Далее развивается ранний индукцибельный и оптимальный антигенориентированный иммунный ответ, который **представляет второй специфический уровень реагирования**. Последний так же подвержен неспецифическому регулированию внутренними и внешними факторами, что является **третьим неспецифическим уровнем коррекции**.

В свою очередь выделены **три динамические фазы** иммунологической стадии. **Первая, фоновая, стабильная** минимально активная, обеспечивает повседневную резистентность организма. **Вторая, активации**, развивается при патологических процессах представляет собой суммацию неспецифической воспалительной реакции, перераспределение популяций, субпопуляций лимфоцитов, иммунных глобулинов, цитокинов, снижающих сигнальную критическую концентрацию антигена. **Третья, нормализации / коррекции** слагается из начального иммунного ответа, с последующим торможением и образованием иммунологической памяти.

При введении большим **иммунокорректоров** индуцируются так же **три варианта последовательного реагирования**.

1. Неспецифическая индукция через несколько часов — тахифилаксии или стимуляция естественной анти-инфекционной резистентности.

2. Ускоренная количественно / качественная реакция лимфоидной системы, включает оперативную компоненту, с продолжительностью 1—4 недели и более. Она является неспецифически /

специфической по механизму, стимулирующей по направленности, в ряде случаев мало зависимой от свойств препаратов, вида, характера заболеваний, отличается от таковой при естественно проходящих неуправляемых патологических процессах. В этот период у больных усиливаются элиминационные и детоксицирующие механизмы, активируются первичные и вторичные иммунные ответы, индуцируется безантигенный ревакцинирующий эффект, формируется иммунологическая память.

3. Впоследствии, через несколько недель / месяцев развивается отсроченная, более продолжительная, модулирующая, специфическая компонента, составляющей всего от исходной с итоговым супрессивным вектором. В принципе эти механизмы являются более эффективными, чем естественно протекающи

Глава 11 Польза и вред иммунотерапии

11.1 Вакцины / анатоксины

Вакцины / анатоксины — живые, убитые корпускулярные, химические, синтетические фрагменты микроорганизмов, нейтрализованные токсины бактерий через несколько суток, недель после введения моделируют инфекционную патологию без клинических проявлений с формированием активного иммунитета.

Достижениями вакцинологии является создание эффективных профилактических препаратов против 26 инфекций. В принципе любая вакцинация, с одной стороны, является протезированием (подготовкой) иммунной системы к встрече с инфекционным агентом и др., с другой — иммунокорректирующим воздействием, поскольку у больных индуцируются или стимулируются специфические и неспецифические иммунные защитные реакции против конкретных антигенов (Р. В. Петров, Р. М. Хаитов, 2011, Н. Д. Юшук и соавт., 2014).

Патогенные эффекты вакцин. Побочное действие (реактогенность) — индукция невыраженных морфофункциональных изменений не связанных с формированием иммунитета (недомогание, небольшое повышение температуры, неярко выраженные местные ре-

акции). **Поствакцинальные (прививочные) реакции**, (слабые, средние и сильные) — клинические и лабораторные признаки нестойких патологических изменений в организме, связанные с вакцинацией (накопление анамнестических, аутоагрессивных антител, медиаторов аллергии, дисбаланс тромбоцитов, лейкоцитов, эозинофилов, лимфоцитов, сывороточная болезнь, нефропатии, поражения нервной системы). **Поствакцинальные осложнения** — клинические проявления стойких патологических изменений, связанных с вакцинацией:

- общие (лихорадка, головная боль, тошнота, рвота);
- местные (при парентеральном введении — отек, гиперемия, инфильтраты, регионарный лимфаденит; при аэрозольном — катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, конъюнктивит, при энтеральном — тошнота, рвота, боли в животе. При иммунизации убитыми, химическими вакцинами и анатоксинами осложнения однотипны, при введении живых бактериальных и вирусных препаратов — специфичны. **Вакцинальный инцидент** — развитие поствакцинальных осложнений в результате нарушений регламента изготовления вакцин, их хранения, введения пациентам. **Иммунотропная патология**: обострение хронических инфекций, индукция аутоиммунных реакций, мультипотентное анамнестическое антителообразование, в состоянии толерантности к причинному антигену возможна индукция иммунодепрессии, анафилактического шока, высвобождение эндогенных иммуностимуляторов; обострение предсуществующей аллергии, выброс медиаторов — псевдоаллергия, неспецифическая рефрактерная фаза (ОРВИ), антигемия — иммунологический паралич, дисбаланс кровяных ростков. **Клинические проявления прививочной аллергии** — поражения кожи (85 %), лихорадка (70 % — 2—4 — 8—16 дней), гиперплазия лимфоузлов (25 %), поражения суставов (20 %), аллергический шок, отек Квинке — 1—7 часов, (О. В. Шамшева и соавт., 2011, В. В. Зверев, Р. М. Хаитов, 2014).

Принципы оптимизации прививок.

1. Совершенствование вакцинных препаратов:

- очистка от балластных примесей;
- использования депонаторов, адьювантов, модуляторов;
- создание синтетических вакцин;

— реализация нетрадиционных методов введения (аэрозольного, перорального, безыгольным инъектором);

— проведение дробной иммунизации малыми дозами.

2. Соблюдение противопоказаний:

— сильных общих и местных реакций на прививку; злокачественных новообразований, болезней крови, ЦНС; аутоиммунных поражений, коллагенозов; иммуносупрессий; афебрильных судорог; первичных иммунодефицитов (для живых вакцин); аллергических реакций на аминокликозиды, яичный белок, а также — острых инфекционных заболеваний, (30 сут); приступов бронхиальной астмы — (6 мес.); массы тела при рождении менее 2000 грамм; острых лихорадочных и обострений хронических заболеваний; иммуносупрессивной терапии (6 мес.); введения сывороточных препаратов — иммуноглобулинов, плазмы, крови (3—6 мес.).

3. Соблюдение других условий:

— холодовых цепей хранения;

— учет грунд иммунитета;

— использование оптимальных доз вакцин (малые вызывают аллергизацию, большие — иммунологический паралич);

— соблюдение кратности;

— учет возраста прививаемых (новорожденные, дети первых месяцев жизни, пожилые — низкоректогенны);

— высокие титры материнских IgG и IgA антител могут нейтрализовать вакцинальные антигены;

— учет проводимого лечения (кортикостероидов, цитостатиков, антигистаминных препаратов, больших операций, подавляющих вакцинальный иммунитет).

4. Патология беременности, родовые травмы, внутри и ранние постнатальные инфекции, аллергические осложнения — ограничивают прививки;

— у инертных особей используют большие дозы антигенов вводимые через короткие интервалы, у высоко-реактивных — малые — с удлинёнными интервалами;

— при недостаточности Т-системы иммунитета противовирусные вакцины могут привести к персистенции возбудителей и образованию иммунных комплексов;

— лиц с агаммаглобулинемией типа Брутона не подвергают активной иммунизации антибактериальными вакцинами, анатоксинами, при этом эффективность антивирусных вакцин удовлетворительна;

— у пациентов с комбинированными Т-В-иммунодефицитами, вакцинация противопоказана;

— у детей с гипо- и дисиммуноглобулинемией необходима предварительная заместительная иммунотерапия;

— у детей с дефектом макрофагальной системы эффект вакцин с Т-зависимыми антигенами ослаблен (В. И. Покровский и др., 2005, А. М. Земсков и др., 2013, 2015, 2016, И. Л. Соловьева и др., 2005, А. А. Кишкун, 2009).

11.2 Сывороточные препараты

К ним относятся — плазма крови, сыворотки, иммунные глобулины. Через несколько минут после внутривенного и нескольких часов — парентерального введения обуславливают пассивную оперативную профилактику инфекций, иммунозамещение или лечебный эффект (А. М. Земсков и соавт., 2007, 2016, 2017).

Побочные реакции и осложнения.

1. При введении возможны — головная боль, головокружения, мигрени, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, повышение / понижение АД, тахикардия, цианоз, одышка, сдавление / боль в груди. Редко — гипотония, коллапс, потеря сознания, гипертермия, озноб, потливость, миалгия, некроз почечных канальцев.

2. С нативными препаратами полностью не исключен перенос «шприцевых инфекций» (сифилиса, малярии, гепатитов, ВИЧ / СПИД). Временное повышение антител в крови может привести к ложно позитивным результатам серологических методов исследования. В интервале от нескольких часов / дней могут проявиться и бесследно исчезнуть признаки асептического менингита.

3. Возможна индукция аллергических реакций, вплоть до анафилактического шока.

4. Введение препаратов на протяжении 1,5—3 мес. ослабляет эффективность живых вирусных вакцин — против кори, краснухи, эпидемического паротита, полиомиелита, ветряной оспы. Тоже

происходит при одновременном введении убитых вакцин или анатоксинов с антисыворотками.

5. Описаны феномены: индукции эндокринных нарушений при введении мальчикам в возрасте до 3 лет, больших доз плацентарного гамма-глобулина содержащего значительные концентрации женских половых гормонов и — невынашивания плода у женщин, получивших в младенчестве, в возрасте до 3 лет, большие дозы сывороточных препаратов, >3—6 мл.

6. Теоретически возможно при перегрузке организма антителами в ситуации обезвоживания, снижение детоксицирующей функции печени, кахексии и др. формирования активного иммунитета против возбудителей при острых инфекционных процессах, индукция токсических шоков в результате массового распада микроорганизмов с высвобождением эндотоксинов.

7. Сывороточная болезнь возникает при введении в организм противостолбнячных, противогриппозных, противодифтерийных, противоботулинических, антирабических, противогангренозных и др. сывороток, гаммаглобулинов, вакцин, анатоксинов и т. д. В основе патологии лежит образование иммунных комплексов и их отложение в стенках сосудов, стимулирующих систему комплемента, активные факторы которой и обуславливают клинику. При первом введении сыворотки симптомы появляются на 7—15 дней, при повторном, реакция может развиваться мгновенно, даже на небольшое количество антигена — анафилактическая форма сывороточной болезни или через несколько дней.

Принципы оптимизации пассивной профилактики и иммунотерапии.

1. Сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, беременность, период лактации являются противопоказаниями для назначения препаратов.

2. Лицам с системными заболеваниями крови, соединительной ткани, гломерулонефритом и др. лечение осуществляют на фоне базовой терапии.

3. Для исключения аллергических реакций используют метод Безредко: за 30 мин до внутримышечного или внутривенного введения сывороточного препарата делают внутрикожную пробу пу-

тем инъекции 0,1 мл разведенного 1 : 100 средства и только при полном отсутствии реакции вливают остальную дозу. Эффективность антигистаминных препаратов в качестве низкая.

4. Наличие первичных иммунодефицитов с полной неспособностью к продукции каких-либо классов иммунных глобулинов является исключением для этого метода лечения.

5. Предпочтительным является проведение пассивной иммуно-терапии угрожаемым контингентам: детям с незрелой иммунной системой, хроническим ослабленным больным, старикам с высокой степенью утраты иммунной компетентности за счет истощения лимита наивных лимфоцитов.

6. При затянувшихся вирусных инфекциях с вероятностью развития бактериальных осложнений.

7. Традиционно применяемая схема пассивной иммуно-терапии — дробно с интервалом 1—5 дней нежелательна, поскольку возможна индукция антителообразования против препарата с нейтрализацией его эффекта. Предпочтительно вливание больших доз препаратов, но ограниченное число раз — 2—3 с интервалом 12—24—48 часов.

8. Более рациональным представляется инъекция препаратов в остром периоде инфекционного заболевания, а не в стадии ремиссии или выздоровления.

11.3 Иммунодепрессоры

Иммунодепрессоры и цитостатики используют для целенаправленного подавления иммунологических реакций у больных в онкологической практике, в трансплантологии — для торможения реакций отторжения пересаженных органов, для лечения тяжелых аллергических и аутоиммунных заболеваний (А. М. Земсков и соавт., 2016, 2017).

Побочные действия иммунодепрессоров.

1. Нарушение функции костного мозга. В первую очередь повреждаются в клетки с высокой митотической активностью (гемопoэтические, а также половые клетки).

2. Расстройства желудочно-кишечного тракта. Тошнота, рвота, расстройства желудка. Могут быть желудочно-кишечные кровотечения (метотрексат).

3. Предрасположенность к инфекциям. В основе расстройств лежит повреждение кожного и кожно-слизистого барьера, подавление лимфатических защитных механизмов (лейкопения, снижение интенсивности фагоцитоза, угнетение воспалительных процессов), блокирование иммунных механизмов.

4. Аллергические реакции. Они развиваются после приема антилимфоцитарной сыворотки и некоторых других препаратов. Чаще проявляются в виде кожных поражений, эозинофилии и лекарственной лихорадки.

5. Канцерогенный эффект. Помимо основного действия, иммуносупрессорные препараты блокируют механизмы, обеспечивающие элиминацию бластных клеток. Такие клетки, уже прошедшие процесс дифференцировки, не контролируются организмом и могут быть причиной формирования опухолей. Особенно часто эти процессы протекают у больных с «трансплантированными» опухолями.

6. Нарушение репродуктивной функции и тератогенные эффекты. При назначении алкилирующих соединений существует опасность бесплодия как у женщин, так и у мужчин в 10—70 % случаев. При приеме этих препаратов необходимо избегать беременности даже через 6 мес. после прекращения курса лечения.

7. Остановка роста у детей.

8. Действие на иммунную систему. Клеточный тип сенсибилизации значительно легче поддается супрессии, чем гуморальный. Синтез Ig G более чувствителен, чем Ig M. Меркаптопурин ингибирует, прежде всего, T-зависимые, циклофосфан, азатиоприн — B-зависимые реакции, а так же T-цитотоксические супрессоры.

9. Прочие побочные эффекты. Алкилирующие производные индуцируют нарушения сперматогенеза, аменорею, лёгочные фиброзы. Миелосан — гиперпигментацию, потерю массы тела. Циклофосфамид — выпадение волос, геморрагические циститы. Антиметаболиты — нарушение функции печени. Алкалоиды барвинка — нейротоксическое действие, атаксию, моторные нарушения.

10. Побочные эффекты кортикостероидов: эндокринные — ожирение, кушингоидный синдром, стероидный диабет, подавление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, снижение секреции инсулина, гормона роста, кальцитонина, люте-

иницирующего гормона; метаболические — отрицательный азотистый и кальциевый баланс, дефицит витамина Д; инфекционные — вторичный иммунодефицит, снижение резистентности, бактерицидной активности лейкоцитов, обострение хронических болезней (туберкулез); репродуктивные — бесплодие, расстройства менструального цикла, нарушения формирования плода, подавление функции гипофизарно-надпочечниковой системы новорожденных, замедление созревания скелета, задержка роста детей; действие на системы органов — пищеварительную — пептическая язва, желудочно-кишечные кровотечения, панкреатит, жировая дистрофия печени; ЦНС — изменения настроения (возбуждения / депрессии), психозы; сердечно-сосудистую — нарушения свертывающей системы крови, тромбэмболии, миокардиодистрофия, артериальная гипертензия, отеки; другие — субкапсулярная катаракта, глаукома, истончение кожи, пурпуры, облысение, атрофии, псевдоревматизм, остеопороз, разрушение позвонков, асептический некроз; действие на медикаменты — ослабление активности антидиабетических, гипотензивных, наркотических, антикоагулянтных, химиотерапевтических препаратов, стимуляция — бронхолитиков, иммунодепрессоров, сердечных гликозидов, индометацина.

Принципы оптимизации иммунодепрессивной терапии.

1. Соблюдение показаний:

- подтвержденный диагноз аутоиммунного заболевания;
- прогрессирующее течение;
- неблагоприятный прогноз;
- ситуация, когда другие терапевтические возможности исчерпаны;
- резистентность к глюкокортикоидам;
- противопоказания к ГКС, например спленэктомия;
- развитие опасных для жизни осложнений аутоиммунных заболеваний (кровотечение, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура);
- преклонный возраст (по возможности).

2. Учет противопоказаний:

- наличие инфекции (она может выйти из-под контроля);
- предстоящая операция (трансплантация почек);

- недостаточная функция костного мозга (опасен цитостатический эффект иммуносупрессоров);
- снижение функции почек, печени;
- беременность или желание иметь ребенка;
- грубые нарушения в иммунной системе.

3. Лечение начинают с больших доз. После достижения желаемого эффекта переходят на поддерживающий курс, составляющий $1/2$ — $1/4$ начальной дозы.

4. Эффективность лечения оценивают специфическими для каждой нозоформы параметрами и сроками введения — для иммуносупрессивных антибиотиков он измеряется 3 днями, ферментов, алколоидов — 10, алкилилирующих производных — 10—14, цитостатиков — 10—60 сутками. Как правило продолжительность ИДТ составляет минимум 3 недели, хотя возможны исключения из этого правила, например метотрексат, не следует применять свыше 4 недель.

5. При обострении иммунных процессов дозы препаратов увеличивают.

6. Почти все иммуносупрессорные средства применяют в комплексе с гормонами. Для профилактики побочного действия последних пациентам дополнительно назначают гипотензивные, мочегонные, антибактериальные средства, препараты калия. С учетом циркадного ритма эндогенных глюкокортикостероидов рекомендуется введение суточной дозы экзогенных ГКС в утренние часы, либо $2/3$ — утром, $1/3$ — днем. Возможно интермиттирующее назначение при котором дозу препарата, предназначенную на два дня, дают в однократном приеме через день.

7. Синдром отмены. Отменить кортикостероиды после короткого 5—10 дневного цикла можно сразу. Если лечение проводилось несколько недель или месяцев делают это постепенно — последовательно снижая потребление гормонов на 25—50 % в день в течение нескольких суток. Последующее снижение должно быть более медленным — по 2,5 мг препарата через 2—3 дня.

8. Иммунодепрессоры в зависимости от характера действия объединены в три группы. Первая — препараты для подавления иммунных реакций используют непосредственно перед введением ан-

тигена (миелосан, кортикостероиды, митомицин С, прокарбазин), вторая — средства эффективные через 1—2 дня после инъекции антигена (антагонисты пурина, пиримидина, фолиевой кислоты, алкалоиды барвинка, актиномицин), третья — медикаменты активные как до, так и после введения антигенов (циклофосфан, АЛС, прокарбазин, производные иприта, митокломин, его аналоги, ионизирующее облучение).

9. Альтернативная иммунотерапия — комбинация супрессоров и стимуляторов иммунитета (А. М. Земсков и соавт., 2016, 2017). Эффективными комбинациями является сочетание циклофосфана, кортикостероидов, облучения, антибиотиков с нуклеинатом натрия, деринатом, изопринозином, тимоиметиками (имунофаном, тактивином, тимогеном), миелопидом, циклофероном, галавитом, суперлимфом.

11.4 Имуномодуляторы

Имуномодуляторы / иммунокорректоры — лекарственные средства стимулирующие исходно сниженные и супрессирующие изначально активированные иммунологические показатели, В. И. Покровский и соавт., 2013. Н. И. Брико и соавт., 2013, 2015, А. М. Земсков и соавт., 2013, 2017).

Побочные эффекты иммуномодуляторов. Цитокины, интерфероны, хотя и являются естественными регуляторами иммунной системы, далеко не безвредны. Особенно опасно введение их новорожденным детям. В модельных условиях показана индукция этими препаратами гломерулонефрита, очаговых некрозов и жировой дистрофии печени, лейкопении, тромбоцитопении, синдрома протекания капилляров, гипертонии, аритмии, отеков, цианозов, подавление образования адреналина и др. **Левамизол** индуцирует лейко- и лимфопении, поражение почек, расстройства зрения, аллергию. Лабораторным критерием прекращения лечения является остановка прироста Т-клеток. Если после приема первых 300 мг препарата не произошло увеличение количества Т-клеток, то дальнейшая терапия не целесообразна. Обязательно еженедельное определение количества лейкоцитов и лимфоцитов у больных. **Миелопид** при передозировке (более 12 мг внутривенно) возможны головокружения,

поташнивание, подъем температуры. При подкожном использовании возможна местная реакция, но она не носит аллергического характера. Применение миелопида противопоказано беременным при наличии резус-конфликта. **Нуклеинат натрия.** Экспериментально показана его способность утяжелять острые бактериальные инфекции, когда препарат в оптимальной концентрации оказывается в организме на одной территории с возбудителем. Поэтому для профилактики лицам с острыми инфекциями желательна его комбинация с антибактериальными препаратами. **Полисахаридные препараты** индуцируют у больных головную боль, артралгию, миалгию, повышение температуры до 39—40 °С, невралгические расстройства. **Тимусные производные** у 20—30 % пациентов после их введения вызывают кратковременные гипертермические реакции, покраснение в месте инъекции; в нативных препаратах могут обнаруживаться неучтенные ростовые факторы, что служит противопоказанием для их использования беременными женщинами. Применение модуляторов рекомендуется в вечерние часы. **Гемодез** при вливании с повышенной скоростью вызывает гипертонию, тахикардию, затруднения дыхания, противопоказан при инсультах, нефритах, сердечной декомпенсации, новорожденным. **Другие препараты.** **Метилурацил** может индуцировать аллергию, головные боли и головокружение. **Оротат калия, пентоксил** могут быть причиной аллергических реакций и дерматозов. **Трихопол (метронидазол)** противопоказан беременным, при заболеваниях ЦНС, вызывает тошноту, рвоту, головные боли, крапивницу, лейкопению.

Принципы оптимизации применения иммуномодуляторов. — Оценка не только иммунного статуса, но и наличия иммунопатологических синдромов у больного.

1 — Совмещение мишеней иммуномодулятора с сигнальными тестами патологии у пациента (ФМИ с ФРИС).

2 — Учет клинического использования иммуномодулятора в лечении заболеваний другими авторами.

3 — Соблюдение регламента введения, показаний, противопоказаний препарата.

4 — Применение модулятора не самостоятельно, а на фоне традиционного лечения заболеваний.

5 — Моноиммуномодуляторы назначают больным при низкой эффективности традиционного лечения и затяжном течении заболеваний, атипичных температурных реакциях, 2—3 степени дефиците иммунологических параметров, слабой нормализации рутинных лабораторных тестов.

6 — Комбинацию иммуномодуляторов рекомендуют при разнонаправленной иммунопатологии, при хроническом (более 3 мес), рецидивирующем течении заболевания;

— выраженном синдроме интоксикации с обменными нарушениями, вторичными осложнениями (глистная инвазия) и др.;

— безуспешном использовании мономодуляторов в течение месяца.

7 — Альтернативную иммунотерапию (сочетание супрессоров и стимуляторов иммунитета) используют у больных с стимуляцией 2—3 степени 3—4 параметров иммунного статуса;

— высоких титрах аутоантител против антигенов внутренних органов;

— наличии диагностированных аутоиммунных заболеваний.

8 — Комплексную (более трех воздействий) иммунотерапию применяют при наличии у пациента поливалентных метаболических, иммунологических расстройств, низкой активности комбинированной двукомпонентной коррекции.

9 — Активную и пассивную адьювантную иммунотерапию (одновременное назначение больным вакцин, сывороточных препаратов и модуляторов) назначают при затянувшемся хроническом течении инфекции с низкой активностью традиционного лечения.

10 — Немедикаментозная иммунотерапия (низкоинтенсивное лазерное излучение, плазмаферез, сорбционные методы, спленоперфузия, УФО, магнитотерапия, акупунктура) показана при недостаточной активности фармакологической иммунокоррекции в течение месяца, непереносимости к модуляторам, отягощении патологического процесса.

11 — Введение нуклеиновых препаратов (нуклеината натрия, дерината, ридостина, изопринозина) эффективно при сочетании иммунологических и регенеративно-дистрофических расстройств.

12 — Сочетание системных и региональных модуляторов антиинфекционной защиты (тимомиметиков, миелопептидов с суперлимфом, вифероном) оптимально при поражениях систем органов, сообщающихся с внешней средой.

13 — Назначение больному вспомогательных биологически активных соединений:

— веществ нормализующих процессы окислительного фосфорилирования (рибофлавин, никотинамид); активизирующих процессы гликолиза и пентозофосфатного цикла (тиамин, рибоксин); ускоряющих окисление свободных жирных кислот (пантотенат, картинит); повышающих цикл трикарбоновых кислот и эффективность сопряжения гликолиза (биотин, тиамин, липоат);

— антиоксидантов различной (токоферол, нафтохиноны, аскорбиновая кислота, бета-каротин, ретинол);

— полиненасыщенных аминокислот (селен), фосфолипидов (эссенциале, липостабил), энергизаторов (менадион, рибоксин), (А. М. Земсков и соавт., 2016, 2017).

11.5 Иммуотропность противоаллергического лечения

Разработанные 8 принципов лечения аллергических состояний (барьерная, элиминирующая противоаллергенная, антимедиаторная, иммуносупрессивная, немедикаментозная, специфическая десенсибилизирующая, адресная корригирующая, вспомогательная терапия) обладают способностью активно влиять на функцию иммунной системы внося свой вклад в усугубление или коррекцию соответствующих расстройств.

Тактика лечения больных существенно зависит от стадии болезни. Так, в периоде обострения терапия направлена прежде всего на ликвидацию острых клинических проявлений аллергической реакции, на предотвращение ее прогрессирования. В периоде ремиссии основной задачей является предупреждение рецидива за счет изменения реактивности организма.

Барьерная иммуотерапия подразумевает восстановление поврежденных слизистых оболочек индифферентными веществами. Данных о влиянии этого метода лечения на иммунную систему нет.

Элиминирующая противоаллергенная терапия — включает противоаллергенную диету, очищение среды обитания от провоцирующих аллергенов, смена географической зоны при цветении растений и др. Повидимому этот метод является иммуотропно интактным.

Антимедиаторная терапия. Антигистаминные препараты, блокирующие H1 и H2 рецепторы гистамина первого и второго поколения, снижающие выраженность аллергии одновременно обуславливают подавление антиинфекционной резистентности организма: торможение кооперации иммунокомпетентных клеток, реакций на вакцины и прочие антигены, лизис клеток иммунологической памяти и др.

Иммunosupрессивная терапия. Этот метод лечения включает в первую очередь применение глюкокортикостероидов. Эти препараты подавляют местную воспалительную реакцию, экссудацию и пролиферацию лейкоцитов, проницаемость капилляров, серозных оболочек, секрецию медиаторов, что приводит к подавлению различных фаз иммунных и аллергических реакций с высоким терапевтическим эффектом. При этом у этих лекарственных средств реализуются разнообразные побочные эффекты: кушингоидизм, диабет, стероидные язвы, психозы, миопатии, различные варианты иммунодефицитов. При неэффективности использования препаратов обосновано применение цитостатиков, что потенцирует иммунодепрессивный эффект комбинации.

Нелекарственная иммунотерапия. Плазмаферез и лимфоцитозферез, сорбционные методы, низкоинтенсивное лазерное излучение являются вариантами гравитационной хирургии крови экстракорпоральной медицины. Обуславливая удаление из организма патологических белков и других элементов, наделены побочными эффектами. **Энтеральные сорбенты** при передозировке нарушают процессы всасывания, у здоровых людей вызывают транзиторную лимфопению, авитаминозы, связывают ферменты, лекарственные препараты, тормозят перистальтику кишечника, увеличивают выход азота с калом. **Низкоинтенсивное лазерное излучение** изменяет морфологический состав периферической крови — вызывая ретикулез, эозинофиллез, базофиллез, нейтрофиллез, лимфоци-

тоз, ускорение выходов клеток крови из депо. **Плазмаферез** — через 3—4 сеанса обуславливает «иммунологическую нишу» — временно, но выраженное подавление иммунологической реактивности, что устраняется при дополнительном назначении больным фармакологических иммунокорректоров. В целом немедикаментозная терапия реализует иммуностимулирующий эффект.

Специфическая десенсибилизирующая иммунотерапия показана больным, с наличием IgE-антител к клинически значимым аллергенам. Для лечения используются алерговакцины — очищенные водно-солевые экстракты аллергенов. Их эффект обусловлен увеличением концентрации IgG4, IgG1, уменьшением — IgE. Вариантом лечения является **аутосеротерапия** — введение пациенту алергологического иммуноглобулина или сыворотки больного, полученной на высоте обострения заболевания. Полагают что при таком воздействии создаются условия для формирования антиидиотипического ответа. Близким к этому оказалось и введение больным **аутолимфолизата**. Повидимому в стадии обострения алергического заболевания увеличивается количество десенсибилизированных лимфоцитов и аутоиммунизация ими пациентов вызывает образование аутоантител, угнетающих гиперчувствительность и обуславливает десенсибилизацию. **Гистаглобин** — конъюгат глобулиновой фракции с гистамином при введении больному обуславливает образование антимадаторных антител, снижающих выраженность аллергии. В принципе все эти воздействия опасны в плане формирования тяжелых алергических реакций.

Адресная корригирующая иммунотерапия. Для «точечной» стимуляции ослабленного Т-звена иммунитета при ГНТ, показано назначение — ликопида, циклоферона, амиксина, препаратов эхинацеи, тимуса, полиоксидония, нуклеината натрия, левамизола, гемодеза, цАМФ-активных соединений с модулирующим эффектом (кромоглицево́й кислоты, кетотифена, недокромила), антиоксидантов. При ГЗТ рекомендуются — галавит, глютоксим, тимомиметики, нуклеиновые кислоты, циклоферон, лейкинферон, вобэнзим, димефосфон, цитохром С, гипоксен.

Вспомогательная терапия включает деконгестанты, сосудосуживающие средства (псевдоэфедрин, фенилэфедрин, фено-

илпропаноламин; стабилизаторы мембран тучных клеток (кромоналы — кромогликот натрия, недокромил натрия); интраназальные топические стероиды (бекламетозона дипропионат, будесонид, флуказона пропинат, мемаметазона фроат; для снятия бронхоспазма препараты эуфилина и др.

11.6 Клинико-лабораторные эффекты сочетанной иммуно-метаболической терапии

Иммуно-метаболическая терапия подразумевает одновременное назначение больным метаболических и иммуностимулирующих препаратов. Указанный метод лечения имеет определенное преимущество перед другими видами терапии, поскольку предусматривает одновременное воздействие на иммунологические и метаболические процессы в организме.

В качестве клинических моделей патологических процессов были избраны: вирусный гепатит В, носительство HBS антигена, смешанная, экзогенная, эндогенная бронхиальная астма (сБА, экБА, энБА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), комбинации бронхолегочных заболеваний (сБА + ХОБЛ, сБА + АД), ОХПН, ОХПН + МКБ, ОХСО, ОХСО + БВ, ОСО, ОГП, урогенитальный хламидиоз. В числе изученных **иммуномодуляторов** значились — низкоактивные вакцины (рузам и бронхомунал), противовирусная вакцина, донорский гаммаглобулин человека, нуклеинат натрия, деринат, изопринозин, виферон, имунофан, имуномакс, кипферон, неовир, тактивин, тимоген, глимурид, озонированный хлорид натрия; **антиоксидантов и метаболитов** — гипоксен, цыгапан, тыквеол, лимонтар, А. М. Земсков и соавт., 2013, 2016, 2017.

С использованием статистического, частотного, точечного, интегрального, рангового и других анализов оценивали достоверность отличий клинико-лабораторных показателей от заданного уровня, мобильный, нормализующий эффекты отдельных вариантов иммунотерапии, определяли и сопоставляли слагаемые ФРИС и ФМИ, образование сильных внутри и межсистемных связей лабораторных параметров, значимость изменений гематологических, биохимических, бактериологических, иммунологических, клини-

ческих тестов больных, реализовали сравнительный рейтинговый алгоритм общей эффективности лечения заболеваний.

Таблица 39

Клинико-лабораторные эффекты иммуно-метаболической терапии НВЗЛ.

Забол / лечение	Показатели			Сумма рангов / эффект	ФМИ
	Гем.	Имм.	Клин		
сБА Тл+гип Тл+гип+Бм	2/сред 1/знач.	2/сред 2/сред	1/знач 1/знач	5/II 4/II	$Lf^{-}_2, IgM^{-}_2, CD4^{-}_2$ $IL4^{+}_3, \Phi C^{+}_3, L^{-}_2$
экБА Тл+гип Тл+гип+Ти	1/знач 1/знач	2/сред 1/знач	1/знач 1/знач	4/II 3/I	$Lf^{-}_2, IgM^{-}_2, CD4^{-}_2$ $CD16^{+}_3, CD8^{+}_3, CD4^{+}_3$
энБА Тл+гип Тл+гип+Ти	3/нес 3/нес	3/нес 2/сред	1/знач 1/знач	7/II 6/I	$CD16^{+}_2, IgM^{-}_2, Lf^{-}_2$ $CD3^{+}_3, CD4^{+}_3, Lf^{+}_2$
ХОБЛ Тл+гип Тл++гип+Бм	2/сред 1/знач	2/сред 1/знач	1/знач 1/знач	5/II 3/I	$IgG^{+}_3, IgA^{+}_3, IL4^{-}_3$ $Lf^{-}_2, IL8^{-}_2, \Phi P^{+}_3$
сБА+ХОБЛ Тл+гип Тл+гип+Бм	2/сред 1/сред	2/сред 2/сред	2/сред 1/знач	6/II 4/I	$IgG^{+}_3, CD3^{+}_3, Lf^{-}_2$ $IL4^{+}_3, \Phi C^{+}_3, L^{-}_2$
сБА+АД Тл+гип Тл+гип+Ти	3/нес 3/нес	3/нес 2/сред	2/сред 1/знач	8/II 6/I	$IgA^{+}_3, \Phi C^{-}_2, CD16^{+}_2$ $Lf^{-}_3, CD8^{+}_3, \Phi C^{+}_2$

Обозначения: см. выше.

Параметры, обобщенные в таблице свидетельствуют, что комбинация традиционного лечения с гипоксеном и бронхомуналом (активная иммуно- метаболическая терапия) у больных с ХОБЛ обусловила достижение предельной нормализации по всем изученным гематологическим, иммунологическим и клиническим тестам; тоже сБА и сБА + ХОБЛ — гематологическим и клиническим показателям; тоже с БА + АД — только клинических параметров.

Определение сигнальных мишеней стандартизованной комбинации общепринятых лекарственных средств с метаболитом антиок-

сидантом и низкоиммуногенной вакциной выявило их выраженную модификацию, зависящую от нозологических форм бронхолегочной патологии. Например, при смешанной форме бронхиальной астмы эта фармакологическая композиция оказалась ориентированной на противовоспалительный интерлейкин 4, лейкоциты; при ХОБЛ — на недифференцированные лимфоциты, провоспалительный ИЛ 8, фагоцитарный показатель. Указанная закономерность свидетельствует, что повидимому фиксированных паспортных мишеней корректоров нет, а эти свойства проявляются в зависимости от неких других причин, например клинических особенностей заболеваний и др.

Иное сочетание метаболических и иммунотропных препаратов гипоксена и синтетического тимомиметика тимогена в принципе повторило вышеозначенную закономерность определяющего влияния патогенеза бронхиальной астмы (экзогенной и эндогенной форм) на эффективность и мишени действия комплексной терапии больных — $(CD16^+_3CD8^+_3CD4^+_3)$ и $(CD3^+_3CD4^+_3Лф^+_2)$ с существенными отличиями набора ключевых составляющих формул.

К этому следует добавить факт вариаций состава ФМИ сочетаний традиционного лечения с антиоксидантом гипоксеном пациентов с неспецифическими воспалительными заболеваниями легких (сБА, экБА, энБА, ХОБЛ, сБА + ХОБЛ, сБА + АД).

Таблица 40

Клинико-лабораторные эффекты иммуно-метаболической терапии ГВЗ

Забол. / лечение	Показатели					Сумма рангов эффект	ФМИ
	Гем.	Биох.	Бакт.	Имм.	Клин.		
1	2	3	4	5	6	7	8
ОХПН							IgM^-_2 ЦИК $^-_2$
Тл+гип	2	1	1	2	2	8/III	МСМ $^-_2$
+виф.	2	1	1	2	1	7/II	НСТак $^+_3$ ЦИК $^+_3$
+имун.	1	1	1	2	1	6/I	НСТсп $^+_3$ Тх $^+_3$ Тр $^+_3$ МСМ $^-_2$
ОГП							$Фч^+_2$ Фч $^+_3$ Т $^+_2$
Тл+гип	3	2	2	2	2	11/III	Э $^-_3$ В $^+_3$ ЦИК $^-_3$
+озон	2	2	2	2	1	9/II	Т $^-_3$ ЦИК $^-_2$ ФП $^-_2$
+ДГГ	2	2	2	2	1	8/I	

1	2	3	4	5	6	7	8
ОХП-Н+МКБ Тл+гип +кипф. +дер.	2 1 1	2 1 1	1 1 1	2 2 2	2 1 1	9/II 6/I 6/I	$B_3^- T_{ak}^+ C_{ик}^-$ $M_{CM}^+ H^-$ $CT_{сп}^+ ИЛ4_2^-$ $IgA_3^+ T_3^+ M_{CM}^-$
УГХ Тл+гип +нео	2 2	2 2	1 2	2 1	2 1	9/II 8/I	$L\phi^+ B_3^+ M_2^-$ $ЛИН^+ M_{CM}^-$ $L\phi_2^+$
ОХСО+БВ Тл+тыкв +изоп. +глим.	2 1 1	2 2 2	2 1 1	3 2 2	1 1 1	10/II 7/I 7/I	$B_3^- \Phi C_3^- H_{Kц}^-$ $Tx_3^+ HCT_{сп}^+ \Phi^-$ HO_3^- $C_{ик}^- M_{CM}^- T_3^+$
ОСО Тл+лим +имм. +изоп.	3 1 2	2 2 2	2 2 1	3 1 1	2 2 1	12/III 8/II 7/I	$IgM_2^+ C_{ик}^- T_{x_2}^-$ $IgA_3^+ T_{ц_3}^+ \Phi C_3^+$ $T_3^+ \Phi C_3^- ИЛ6_3^-$
ОХСО Тл+цыг +Так	2 1	2 2	1 1	2 2	2 1	9/II 7/I	$H_{Kp}^+ H_{Kт}^+ ИЛ4_3^+$ $T_{ц_3}^+ T_3^- ЛИН_3^-$
ОХПН Тл+цыг +гал	2 1	2 2	1 1	2 1	2 1	9/II 6/I	$HCT_{сп}^+ \Phi C_3^- H^-$ Kp_3^+ $\Phi П_3^- ИЛ4_3^- Tр_3^-$

Обозначения: см. выше.

Далее на клинических моделях гнойно-воспалительных заболеваний и при урогенитальном хламидиозе изучалась аналогичная, но конструктивно более сложная задача оценки эффективности и механизмов действия иммуно-метаболической терапии. В качестве метаболитов были использованы — гипоксен, тыквеол, лимонтар, цыганан, тоже — фармакологических корректоров различного механизма действия (имунофан, имуномакс, галавит, тактивин, глимурид), интерферогенов (виферон, кипферон, неовир), нуклеиновых препаратов (нативных — деринат, синтетических — изопринозин), сывороточных препаратов (нормальный донорский

гамма-глобулин человека), а также — немедикаментозный фактор (озонированный хлорид натрия).

Общей закономерностью полученных данных было: разнонаправленное действие дифференцированных корректоров на изученные иммуно-лабораторно-клинические показатели; итоговое повышение эффективности вариантов лечения пациентов; смена ключевых мишеней действия на иммунную систему композиций препаратов. Так, при ОХПН снижающейся рейтинг эффективности видов лечения оказался следующим — Тл + гип + имм, Тл + гип + виф, Тл + гип; при ОГП — Тл + гип + озон, Тл + гип + ДГГ, Тл + гип; при ОСО — Тл + лим + имм, Тл + лим + изоп, Тл + лим.

Дополнительное введение больным с ОХСО или ОХПН на фоне пищевой добавки цыгапана модуляторов — тактивина и галавита обусловило преимущественную нормализацию клинико-лабораторного статуса.

В тоже время у больных с сложной клинической патологией — ОХПН с мочекаменной болезнью и ОХСО с бактериальным вагинозом комбинация гипоксена или тыквеола — с кипфероном, дерина-том; или — с изопринозином, глимуридом оказалась равноценно высоко эффективной.

IV Приложение.

Формализованная оценка вариаций клинико-лабораторных параметров больных с различными заболеваниями

Особенностью клинико-лабораторного обследования на современном этапе является использование неспецифических методов оценки специфических процессов. И действительно, уровень наличия рутинных гематологических (лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов, моноцитов), биохимических маркеров воспаления (серомукоидов, сиаловых кислот, механизмов свободнорадикального окисления липидов и белков, антиоксидантной системы и др.), содержания основных популяций, субпопуляций лимфоцитов, иммунных глобулинов разных классов, про- и противовоспалительных цитокинов и др. являются критериями неспецифической характеристики лабораторного статуса при конкретных патологических процессах и вместе с тем несут информационно-диагностическую значимость, которую можно использовать в дифференциальной диагностике заболеваний, назначении профильной иммунокоррекции и в других случаях.

Для возможности сопоставления результатов дифференцированного многофакторного обследования клинико-лабораторного статуса пациентов и получения другой дополнительной информации разработаны и апробированы на различных клинических моделях методы формализованной оценки данных. В основу предлагаемого анализа заложено несколько принципиальных методических подходов.

1. Применение **частотного анализа**, позволяющего определить риск стимуляции и супрессии лабораторных показателей от заданного уровня у подгрупп больных, страдающих одинаковыми заболеваниями, (А. М. Земсков и соавт., 2008).

2. Наглядное отображение вариаций параметров от заданного уровня методом **графической визуализации**. Для этого по диа-

метрам окружности откладываются нормированные в определенном масштабе значения показателей здоровых лиц, или больных до лечения и др., образующие окружность определенного диаметра. Параметры пациентов отображаются в виде точек соединения которых формирует ломаную кривую — иммунный профиль, с указанием в виде символов достоверности отличий, (А. М. Земсков и соавт., 2013).

3. Сравнение сгруппированных показателей по методом исследования (клинических, иммунологических, гематологических, биохимических, иных) в **рейтинговой оценке**. Для этого используются ранги с следующей оценочной шкалой. Третий (3) ранг — незначительный при достоверном изменении параметра у 0—33 % больных, средний (2 ранг) — 34—66 %, значительный (1 ранг) > 66 % (А. М. Земсков и соавт., 2017). Сумма рангов позволяет охарактеризовать клинико-лабораторный статус больного одной цифрой, а при сопоставлении значений у пациентов с различными заболеваниями выстроить **рейтинговый алгоритм** отличий от данного уровня (А. М. Земсков и соавт., 2015).

4. Выявление **сигнальных тестов лабораторных расстройств** с формализацией в виде формул. Для реализации **точечного анализа** определяются ключевые показатели **формул расстройств иммунной системы (ФРИС-** наиболее значимо измененные параметры от уровня нормы). Для этого из общего числа изученных параметров больных традиционными статистическими методами отбирают показатели достоверно отличные от заданного уровня из которых с помощью коэффициента диагностической ценности (K_j), рассчитываемого по формуле (А. Л. Горелик, В. А. Скрипкин,):

$$K_j = \frac{2 \cdot (\delta_1^2 + \delta_2^2)}{(M_2 - M_1)^2},$$

где δ_1 и δ_2 — средние квадратичные отклонения, M_1 — средние арифметические величины показателей здоровых лиц, M_2 — у пациентов из основной группы, выявляют ключевые тесты с следующей трактовкой — чем меньше по модулю рассчитанная величина K_j , тем выше уровень отличий от заданного уровня. По первым 3 показателям формируют ФРИС, состоящую из 3 опорных параме-

тров, с указанием вектора и степени их вариаций от уровня нормы, например — T_3^- $ФП_2^-$ IgA_2^+ — снижение содержания Т-клеток третьей степени, уменьшение фагоцитарного показателя — второй, на фоне дефицита иммунных глобулинов класса А — так же средней выраженности.

Глава 12 Феномен дифференцированного реагирования при заболеваниях одноклассового генеза

(М. А. Земсков, М. А. Луцкий, В. И. Золотев)

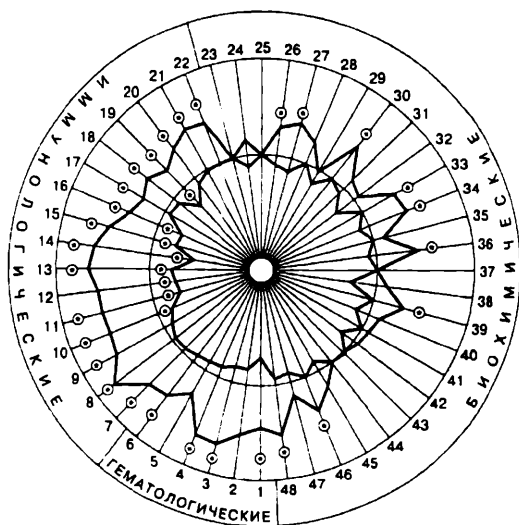
12.1 Рассеянный склероз

Целью исследования было определение, с помощью частотного анализа, % больных с значимой, второй-третьей степенью стимуляции и супрессии лабораторных показателей в стадии обострения и стабилизации рассеянного склероза.

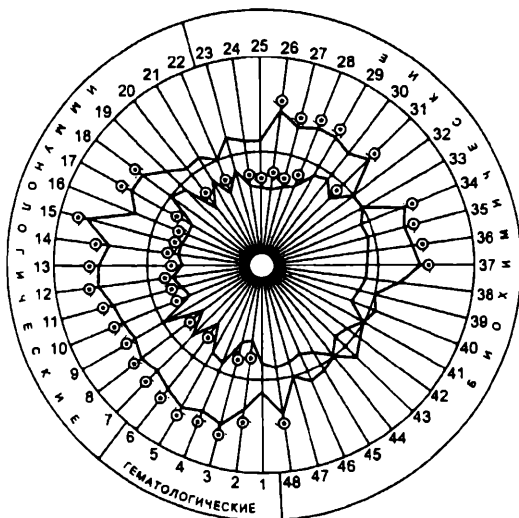
Лабораторная панель обследования пациентов, см. рис 1А и 1Б, включала: 5 гематологических, 16- иммунологических, 26 -биохимических показателей, в последнем случае — печеночных маркеров, параметров свободнорадикального окисления липидов и белков, антиоксидантной защиты.

Установлено, что из 48 изученных лабораторных показателей у разных больных с рассеянным склерозом в стадии обострения по 7 наблюдалась вероятность стимуляции и супрессии: натуральным киллерам, лимфоцитам носителям кластера дифференцировки $CD11\beta$, В-клеткам, сывороточным иммунным глобулинам трех основных классов, фагоцитарному показателю. Биохимические показатели при этом оказались вне закономерности.

В стадии стабилизации число альтернативно измененных тестов возросло до 15: по базофилам, эозинофилам, сегментоядерным клеткам, Т-хелперам, натуральным киллерам, фагоцитам, носителям HLADR, В-лимфоцитам, $Ig G$ и $Ig A$, циркулирующим иммунным комплексам, общему, свободному билирубину, тимоловой пробе, липопротеидам.



1.А. Рассеянный склероз в стадии обострения



1.Б. Рассеянный склероз в стадии стабилизации

Рис. 1. Лабораторный статус у больных рассеянными склерозом в стадии обострения и ремиссии по итогам частотного анализа

Обозначения: окружность нормированные за 100 % параметры здоровых лиц, кривые выше окружности-у больных с стимуляцией показателей, ниже — с супрессией; 1 — лейкоциты, 2 — базофилы, 3 — эозинофилы, 4, 5 — палочко-, сегментоядерные нейтрофилы, 6 — лимфоциты, 7 — Т-клетки, 8 — Т-хелперы, 9 — цитотоксические, 10 — натуральные киллеры, 11 — носители CD11 β , 12 — HLADR, 13 — В-клетки, 14 — Ig G, 15 — IgM, 16 — IgA, 17 — ЦИК, 18 — моноциты, 19, 20 — фагоцитарный показатель (ФП) и число (ФЧ), 21, 22 — НСТсп, НСТак, 23 — глюкоза крови, 24 — аспаратаминотрансфераза (АСАТ), 25 — аланинаминотрансфераза (АЛАТ), 26 — общий билирубин, 27 — свободный билирубин, 28 — тимоловая проба, 29 — мочевины, 30 — холестерин, 31 — липопротеиды, 32 — амилаза крови, 33 — общий белок, 34 — малоновый диальдегид, 35 — диеновые коньюгаты, 36 — кеттодины, 37 — основания Шиффа, 38 — общие тиолы, 39 — небелковые тиолы, 40 — церулоплазмин, 41 — активность супероксиддисмутазы, 42 — каталазы, 43 — глутатион-пероксидазы, 44 — глутатионредуктазы, 45 — антиокислительная активность лейкоцитов, 46 — антиокислительная активность базофилов, 47 — перекисная резистентность, 48 — антирадикальная активность, * — достоверность различий, при P <0,05.

Формализованная количественная оценка активации и снижения параметров, согласно данных таблицы, показала, что в стадии обострения рассеянного склероза формировалась преимущественная стимуляция гематологических, иммунологических, биохимических, и снижение исключительно иммунологических тестов. В тоже время в стадии обострения заболевания избыточная активация лабораторных параметров сохранилась, а супрессии развилась не только по иммунологическим, но и по гематологическим показателем. В целом, выраженность изменений слагаемых лабораторного статуса в стадии обострения была выше, чем в стабилизации.

Таблица 41

Показатели лабораторного статуса у больных с различными

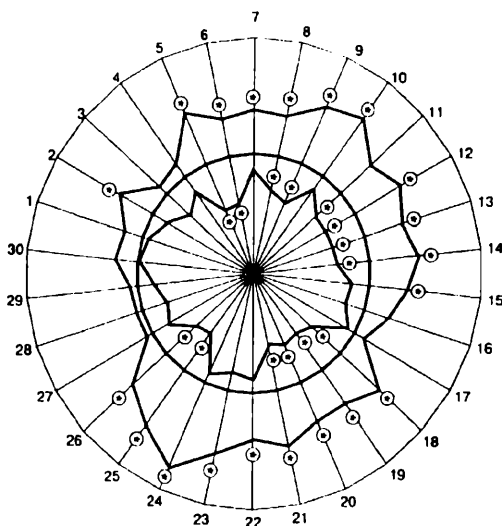
Заболевания	Вектор изменений	Показатели			Сумма рангов
		Гематол.	Иммунолог.	Биохим.	
1	2	3	4	5	6
Рассеянный склероз	+	67/1	94/1	33/2	5
	-	0/3	50/2	0/3	8

1	2	3	4	5	6
обострение	+	83/1	50/2	38/2	5
ремиссия	-	50/2	75/1	23/3	6
Вирусный гепатит В	+	57/2	77/1	60/22	5
	-	29/3	69/1	38/2	7
Носители HBs антигена	+	29/3	46/2	38/2	7
	-	0/3	77/1	0/3	7

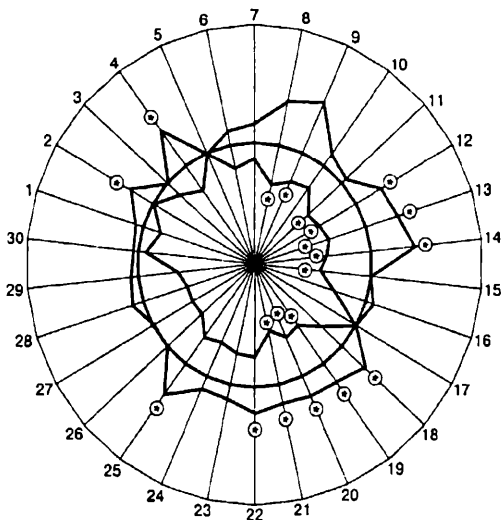
Обозначения: +, - — стимуляция, супрессия параметров от нормы, числитель — процент изменений, знаменатель — ранг.

12.2 Вирусный гепатит В и носительство HBs антигена

У пациентов с разной выраженностью инфекционного процесса при гепатите и носительстве австралийского антигена решались аналогичные задачи, как и при рассеянном склерозе.



2.А. Вирусный гепатит В



2.В. Носители HBs антигена

Рис. 2. Лабораторный статус у больных вирусным гепатитом В и носителей HBs антигена по итогам частотного анализа

Обозначения: окружность нормированные за 100 % параметры здоровых лиц, кривые выше окружности-у больных с стимуляцией показателей, ниже — с супрессией; 1 — гемоглобин, 2 — лейкоциты, 3 — лимфоциты, 4 — эозинофилы, 5, 6 — палочко-, сегментоядерные нейтрофилы, 7 — моноциты, 8 — Т-клетки, 9 — натуральные киллеры, 10 — носители PDIIb, 11 — Т-хелперы, 12 — Т-цитотоксические, 13 — В-клетки, 14 — IgA, 15 — IgM, 16 — Ig G, 17, 18 — ФП, ФЧ, 19, 20 — спонтанный, активированный НСТ-тесты, 21 — общий билирубин, 22 — связанный билирубин, 23 — свободный билирубин, 24 — тимоловая проба, 25 — АЛАТ, 26 — АСАТ, 27 — амилаза, 28 — холестерин, 29 — глюкоза, 30 — протромбиновый индекс, * — достоверность различий при $P < 0,05$.

Показано, что из 30 изученных лабораторных показателей у разных больных с вирусным гепатитом В по 12 наблюдалась вероятность стимуляции и супрессии: по незрелым и зрелым гранулоцитам, Т-В-клеткам, Т-хелперам, иммунным глобулинам А, поглощательной и метаболической способности фагоцитов, общему билирубину, печеночным пробам. У вирусоносителей число аль-

тернативно измененных тестов снизилось до 6: содержания Т-хелперов, В-клеток, иммунных глобулинов класса А, оперативной и резервной кислородной активности нейтрофилов, концентрации общего билирубина. В ранговой оценке в обеих группах больных прослеживалась одинаковая закономерность, табл. 40: стимуляция всех трех видов сгруппированных тестов — гематологических, иммунологических, биохимических и уменьшение — иммунологических параметров. При этом выраженность активированных изменений при гепатите В оказалась выше, чем сниженных, а при вирусосносительстве такой разницы не было.

Таким образом на различных клинических моделях различного генеза — стадии обострения и стабилизации рассеянного склероза; вирусного гепатита В- и носительстве HBs антигена, с помощью частотного анализа, определяющего риск формирования достоверно увеличенных и сниженных лабораторных показателей в популяции больных был документирован феномен индукции альтернативно ориентированных реакций, свидетельствующий о наличии неких подгрупп пациентов с особым характером иммунологической реактивности. Мы затрудняемся объяснить механизм настоящей закономерности. Однако аналогичные изменения регистрировались — при гнойной инфекции мягких тканей, аднекситах, синдроме Рейтера, хроническом алкоголизме, серозном и гнойном менингитах и других патологиях, глубокой пиодермии, (А. М. Земсков и соавт., 2008).

12.3 Бронхиальная астма

Целью исследования явилось выявление в популяции, страдающих бронхиальной астмой групп больных со своеобразным типом иммунного реагирования и лабораторных маркеров этих особенностей.

Аналізу подвергались результаты иммуно-лабораторного обследования более 300 больных с верифицированным диагнозом — бронхиальная астма, смешанная форма (смБА), средней тяжести, в стадии обострения. При поступлении в стационар у всех пациентов с помощью традиционных методов оценивали 9 рутинных иммунологических и 9 — гематологических тестов. Группой сравнения служили 20 здоровых разовых доноров аналогичного возраста.

Полученные данные подвергались статистической обработке. Репрезентативность выборок осуществлялась по формуле Яковлева, Холодова, достоверность различий от заданного уровня, нормальность, коэффициент вариации определяли с помощью критериев — Стьюдента, Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова [В. М. Боровиков, 2001, Д. Гласс, Д. Стенли, 1976, Д. Кокс, Э. Снел, 1999, Л. Е. Холодов, В. П. Яковлев, 1985. С. Гланц, 1998]. Частотный анализ, использовался для оценки риска формирования патологии заданного уровня в популяции больных, а графический — для визуализации полученных данных [А. М. Земсков и соавт., 1997]. Анализ корреляционных связей [А. М. Земсков и соавт., 2003] внутрисистемных (в / с) (между иммунологическими), межсистемных (м / с) (между иммунологическими и гематологическими) показателями характеризовал интегративные процессы в лабораторной сфере. Коэффициент диагностической ценности (K_j) выявлял ключевые параметры формул расстройств иммунной системы (ФРИС) [А. М. Земсков и соавт., 1994, А. М. Земсков и соавт., 1999]. Сравнительная оценка сгруппированных показателей реализовалась ранговым методом, с следующей трактовкой: изменения 1—33 % — несущественный ранг, 34—66 — средний, >67 % — значительный [А. М. Земсков и соавт., 2015].

Для формирования групп пациентов с своеобразным типом иммунного реагирования в общей популяции больных использовались несколько методических приемов: 1-определение параметров, достоверно отличающихся от уровня нормы по их средним абсолютным значениям; 2-выделение, с помощью частотного анализа, тестов с запредельными величинами; 3-отбор ключевых показателей при совпадении обоих видов анализа; 4-составление с помощью K_j , слагаемых ФРИС ($L_3^- T_{x_2}^- T_{-2}^-$) — накопление лейкоцитов 3 степени и снижение содержания Т-хелперов и Т-клеток средней выраженности; 5-отбор и анализ данных обследования групп больных согласно ключевым маркерам.

Исходя из полученных данных для разбиения пациентов на 8 отдельных групп были избраны: клинические формы БА (смешанная); критические значения вариаций 2—3 степени ключевых лабораторных маркеров — повышенной и пониженной СОЭ, моно-

цитоз и монопения, увеличение содержания лейкоцитов, дефицит Т-хелперов, Т-клеток. Поскольку в сформированных группах количество пациентов составляло от 30—83 > 100 человек, эти выборки были репрезентативными.

Согласно данным рис 3, у объединенной группы больных БА в остром периоде заболевания регистрировалось: снижение содержания гемоглобина, эритроцитов, Т-В клеток, регуляторных Т-субклонов на фоне накопления лейкоцитов, незрелых гранулоцитов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и молекул средней массы (МСМ). При этом частотный анализ выявил достоверную стимуляцию 2—3-степени содержания Л, Эф, П, М, Т-В-лимфоцитов, ЦИК со снижением у других больных — уровня СОЭ, Эф, М, а так же — Т-клеток, Тц, Тх. Таким образом по ряду тестов (СОЭ, эозинофилы, моноциты) наблюдается достоверная вероятность как увеличения, так и снижения.

У группы лиц с увеличенным (38 % от общего числа) и пониженным (40 %) СОЭ, рис 4, показан различный уровень вариаций лабораторных параметров — с одной стороны — снижение ЦИК, увеличение — СОЭ, П (3 теста); с другой, соответственно — В-клеток, СОЭ и — IgM, МСМ, Эф, П (в двое больше). По частотному анализу, эти данные не вошли в рис, число измененных параметров составило 9 и 15 наименований.

У лиц с моноцитозом (41 %), рис 5, по всем видам анализа количественно изменилось 26 тестов, с преимущественным угнетением клеточных факторов на фоне воспаления и аллергизации, а с монопенией (32 %) — наблюдалась качественно аналогичная, но менее выраженная (19 показателей) динамика.

У больных с лейкоцитозом (32 % пациентов), дефицитом Тх (40 %), Т-клеток (41 %), рис 6, вариации иммунного и рутинного лабораторного статусов составили — 4 и 4, 4 и 5, 5 и 6 тестов, отражая основную тенденцию индукции анемии, накопления гематологических маркеров воспаления, супрессии Т-, дисбаланса В-зависимых иммунных реакций.

Анализ общей тенденции изменений показателей показал, что у пациентов из объединенной группы отмечалась анемия, снижение Т- и дисбаланс В-зависимых реакций; в группах — с <СОЭ,

>М, <М — подавление Т-В-звеньев и разнонаправленные вариации гематологических тестов, особенно у больных с моноцитозом; то же — с >СОЭ — Т-В-дисбаланс, накопление гематологических маркеров воспаления; то же с >Лей, <Т, <Тх, соответственно — анемия, анемия с дефицитом по Т, анемия с дефицитом по Т и активацией по В-звену иммунитета.

В таблице 42 приведены итоги использования 12 видов формализованной ранговой оценки вариаций слагаемых иммуно-лабораторного статуса групп больных БА: количества абсолютных показателей (А.С.); то же по частотному анализу (Ч.А.); образования общих (общ), внутрисистемных (в / с), межсистемных (м / с) корреляционных связей (КС); динамики сгруппированных гематологических (гем), иммунологических (имм), Т-В-зависимых (Т-В-завис) параметров; определение сравнительной выраженности изменений показателей в процентах и выстраивание итогового снижающегося рейтинга иммуно-лабораторных расстройств с выявлением ключевых составляющих ФРИС и распределения сигнальных тестов по звеньям иммунитета.

Таблица 42

Лабораторные маркеры выраженности иммунологических расстройств у больных бронхиальной астмой в формализованной оценке

Показатели	смБА	Лабораторные маркеры больных бронхиальной астмой						
		3	4	5	6	7	8	9
		>Лейк	<Тх	<Т	>СОЭ	<СОЭ	>М	<М
А.С.		44/2	50/2	61/2	17/3	33/2	56/2	44/2
Ч.А.		69/1	50/2	44/2	25/3	42/2	74/1	31/3
О.КС.		37/2	41/2	44/2	34/2	52/2	67/1	31/3
ВС.КС.		4/3	21/3	14/3	17/3	19/3	34/2	22/3
МС.КС.		33/2	20/3	30/3	17/3	33/2	22/2	9/3
Сгруппированные лабораторные показатели								
Гем.	44/2	67/1	33/2	50/2	50/2	63/2	25/3	38/2
Иммун.	67/1	78/1	78/1	44/2	56/2	67/1	11/3	33/2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Т-зав.	67/1	100/1	100/1	67/1	100/1	100/1	33/2	33/2
В-зав.	22/3	67/1	67/1	50/2	33/2	33/2	17/3	39/2
Сравнительная выраженность вариаций показателей в процентах								
Знач.	23	56	33	22	11	22	0	0
Сред.	33	33	44	67	67	56	33	89
Нес.	44	11	22	11	22	22	88	11
Сравнительная выраженность вариаций показателей в процентах								
Сумма рангов	20/VI	14/I	17III	17/III	19/V	18/IV	25/VIII	19/V
ФРИС	Л ₂ ⁺ Тх ₂ ⁻ Т ₂ ⁻	Л ₃ ⁺ Тц ₂ ⁺ Тх ₂ ⁺	П ₃ ⁻ Т ₂ ⁻ Л ₂ ⁺	Л ₂ ⁻ МСМ ₂ ⁺ Тх ₂ ⁻	Тх ₂ ⁻ Т ₂ ⁻ В ₂	Т ₂ ⁻ Тх ₂ ⁻ Тц ₂ ⁻	СОЭ ₃ ⁺ ЦИК ₂ ⁻ П ₂ ⁺	МСМ ₁ ⁺ СОЭ ₃ ⁻ П ₃ ⁺
Итоговый рейтинговый алгоритм отличий								
	1:3:2	1:3:2	2:3:1	2:2:2	1:1:2	1:3:3	3:2:1	3:2:1

Обозначения: Знач, сред., нес — значительные, средние, незначительные изменения, в числителе — % измененных показателей, в знаменателе — ранг изменений; >Лейк — >8,4·10⁹ л, <Тх — <0,5·10⁹ л, <Т — <0,7·10⁹ л, >СОЭ — >14,9 мм/час, <СОЭ — <4,9 мм/час, >М — моноциты >0,8·10⁹ л, <М — <0,2·10⁹ л; Т: В: Н — Т-В-зависимые, Н- неспецифическое звено; I—VIII —снижающиеся уровни отличий.

Математический анализ полученных данных, эти данные не вошли в таблицу, показал, что если в суммарной группе лабораторные показатели, в основном, относились к непараметрическому распределению с предельным уровнем вариаций величин, то в группах, отобранных согласно маркерных лабораторных тестов, нормальность оказалась близкой к 100 %, а вариации — существенно сниженными, что свидетельствует повышение однородности популяции больных БА в группах относительно объединенной популяции.

Из таблицы 42 следует, что вариации лабораторных параметров при использовании отдельных видов математического анализа существенно зависели от наличия у пациентов сигнальных марке-

ров. Например, согласно ранговой оценке, значительные изменения всех сгруппированных показателей были обнаружены у больных с смБА и с дефицитом Т-клеток, клеточных — с недостаточностью Тх и моноцитозом, в остальных случаях реакции были средними или несущественными.

При обобщении всех методов анализа значительные расстройства (>66 % извращенных тестов) определялись у больных БА с маркерами (>СОЭ, <СОЭ); тоже средние (33—66 %) — у (смБА, >СОЭ) и (<СОЭ) от 33 до 89 %; тоже несущественными (<33 %) у — (>М) и (>СОЭ) от 0 до 88 %.

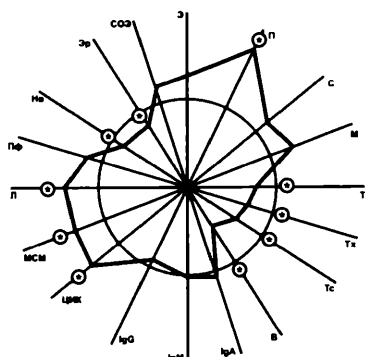
Итоговый ретинг отличий от уровня нормы у больных БА, носителей различных лабораторных маркеров, оказался следующим: на первом месте по выраженности изменений расположились пациенты с моноцитозом; на втором лейкоцитозом; на третьем — дефицитом Т-клеток; на четвертом с недостаточностью Тх, сниженной СОЭ; на пятом — смБА; на шестом — монопенией; на седьмом — увеличенной СОЭ.

Столь же дифференцированными оказались и наборы ключевых параметров иммунологических расстройств в ФРИС: смБА — $L_2^+ T_x^- T_2^-$; >Лейк — $L_2^+ MCM^+ T_x^-$; <Тх — $T_x^- T_2^- B_2^-$; <Т — $T_2^- T_x^- T_2^-$; >СОЭ — $COE^+ ЦИК^- P_2^+$; <СОЭ — $MCM^+ COE^- P_3^+$; >М — $M5^+ MCM^- P_3^+$; <М — $M5^- T_x^+ B_2^-$.

Расшифровка формул показывает, что у пациентов с смБА отмечалась средней выраженности стимуляция числа лейкоцитов на фоне дефицита Т-клеток и Тх; у больных с маркером лейкоцитоз кроме роста количества лейкоцитов наблюдалось накопление иммуноактивных МСМ и уменьшение Т-хелперов; тоже с снижением Тх — недостаточность основных клонов клеток; тоже с дефицитом Т-лимфоцитов — падение уровня регуляторных субклонов; тоже с увеличенной СОЭ — уменьшение образования ЦИК и увеличение уровня незрелых гранулоцитов; тоже с низкой СОЭ — дисбаланс МСМ и палочек; тоже с моноцитозом — так же дисбаланс этих факторов, но с обратным знаком; тоже с монопенией — избыток Т-хелперов и дефицит В-лимфоцитов. При сопоставлении порядка расположения опорных показателей в формулах, вектора и степени их изменений случаев повторов в ФРИС не было.

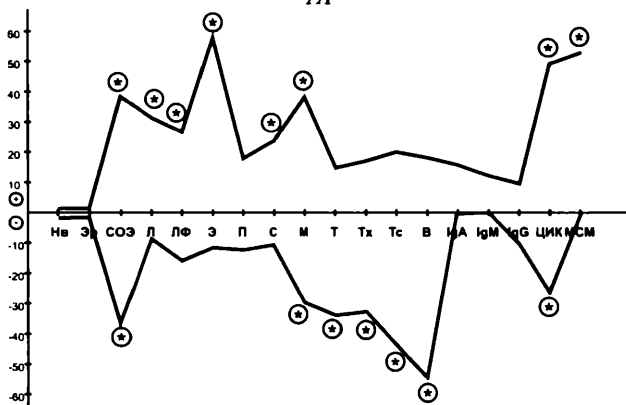
Анализ распределения ключевых параметров ФРИС по основным звеньям иммунитета (Т: В: Н), также показал его значительную вариабельность у больных из разных групп. Так, у пациентов с смБА соотношение составило 1:3:2; >Лейк — 2:2:2; <Тх — 1:1:2; <Т — 1:3:3; >СОЭ — 3:2:1 и др. Эти данные свидетельствуют, что точечный механизм иммунопатологии зависит от клинических форм и лабораторных маркеров при бронхиальной астме.

Таким образом, в рандомизированной группе больных с бронхиальной астмой обнаружены 8 подгрупп, с различной выраженностью и характером иммуно-гематологических изменений. Сигнальными маркерами этих особенностей являются критические значения уровня лейкоцитов, Т-клеток, Т-хелперов, СОЭ и моноцитов. Обнаружение указанной закономерности свидетельствует вероятность вариабельной реакции иммунологического гомеостаза на патологический процесс, что имеет определенное теоретическое и практическое значение, поскольку позволяет, с одной стороны, уточнить патогенез заболевания, с другой — выявить группы риска, с третьей — модифицировать лечение.



3А

1А



3Б

Рис. 3. Иммуно-лабораторный статус объединенной группы больных БА по динамике средних значений параметров (1А) и частотному анализу (1Б).

Обозначения БА — бронхиальная астма, Л — лейкоциты, Лф — лимфоциты, Нв — гемоглобин, Эр — эритроциты, Э — эозинофилы, П — палочкоядерные нейтрофилы, С — сегментоядерные нейтрофилы, М — моноциты, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, Т — Т-клетки, Тх — Т-хелперы, Тц — Т-цитотоксические, В — В-лимфоциты, Ig А, М, G — иммуноглобулины А, М, G, ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы, МСМ — молекулы средней массы. Окружность — нормализованные показатели здоровых лиц, х — достоверность различий, при $p < 0,05$.

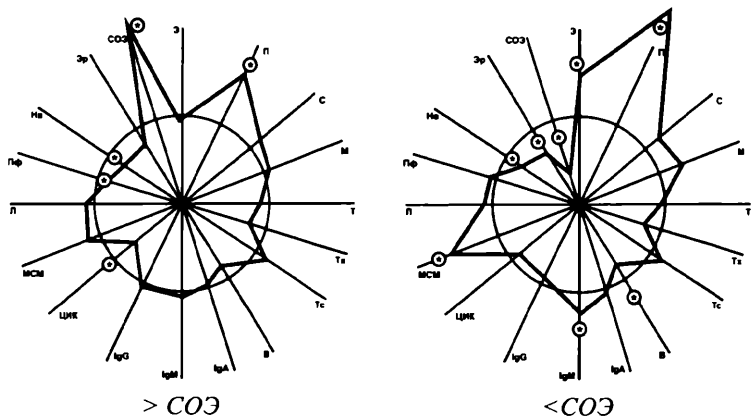


Рис. 4. Иммуно-лабораторный статус у больных БА с вариациями CO_2

Обозначения: $>CO_2$ — $CO_2 > 14,9$ мм/час; $<CO_2$ — $< 4,9$ мм/час, остальные обозначения, см. выше.

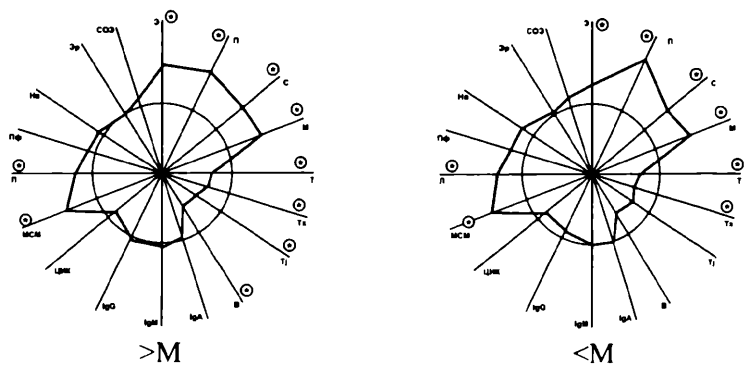


Рис. 5. Иммуно-лабораторный статус у больных с моноцитозом ($>M$) и монопенией ($<M$).

Обозначения: см. выше.

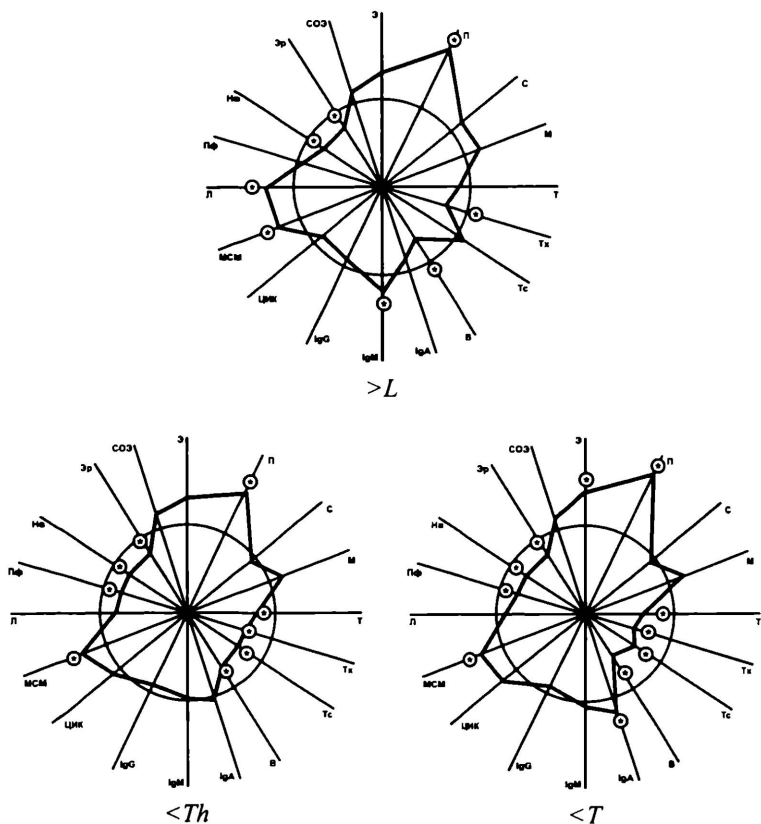


Рис. 6. Иммуно-лабораторный статус у больных БА с дифференцировочными маркерами

Обозначения: $>L$ — лейкоцитоз — $>8,4 \cdot 10^9$ л, $<Th$ -дефицит Т-хелперов- $<0,5 \cdot 10^9$ л, $<T$ -Т-лимфопения- $<0,7 \cdot 10^9$ л.

Глава 13 Влияние локализации заболеваний на иммунопатологию в формализованной оценке *(совместно с В. И. Золотодовым)*

У больных, страдающих патологическими процессами с различной локализацией: пятью нозоформами обструктивных заболеваний легких; пятью видами язвенной болезни кишечной трубки; ревматизмом и ревматоидным артритом; тремя стадиями полиэтиологического цирроза печени; 5 вариантами бронхолегочной патологии у частоболеющих детей (ЧБД) определяли содержание основных параметров иммунного статуса — Т-В-клеток и сывороточных иммунных глобулинов трех классов.

На первом этапе, как следует из данных рис 7, графическая визуализация выявила некое сходство иммунных профилей у пациентов с различной локализацией заболеваний.

На втором этапе, для научного обоснования этой зависимости у больных с НВЗЛ и ЯБ был применен математический подход, А. И. Рога, суть которого заключался в том, что с помощью ЭВМ определяли минимальные расстояния между точками, которые соответствовали значениям пяти избранных иммунологических параметров у больных с названными заболеваниями, и производили группировку показателей пациентов с отдельными нозологическими формами.

Получено, что в одной группе оказались лица, страдающие язвой желудка, —12-перстной кишки, — анастомоза, сочетанного поражения желудка и кишечника, в другой — острой, затяжной пневмониями, деструкциями легких, хроническим бронхитом. Для перепроверки этих данных использовался другой метод, при котором: показатели, отличающиеся от нормальных, были увеличены на 10 %, для подчеркивания их значимости: оценивалось не расстояние между отдельными точками, а их расположение относительно центра тяжести — минимальное расстояние от одной точки, затем от двух, трех и т. д.; для этой цели применялась кубическая метрика. Установлено, что и в этом случае в одну группу испытуемых попали пациенты с язвой желудка, 12-перстной кишки, анастомоза, сочетанием язв желудка и кишечника, во вторую —

лица с острой, затяжной пневмонией, инфекционными деструкциями легких, бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом.

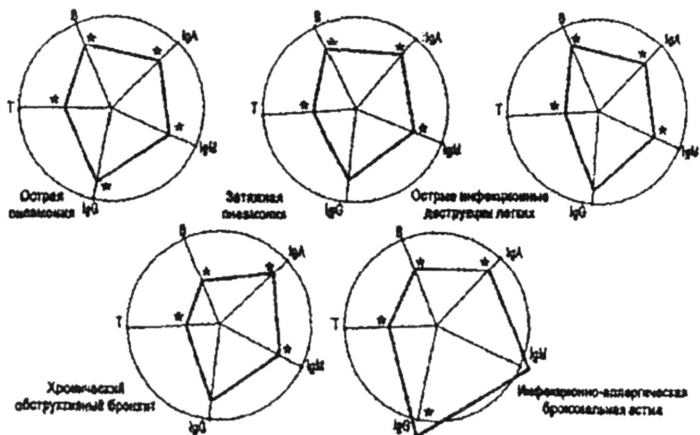


Рис. 7. Графическая визуализация параметров иммунного статуса у больных обструктивными заболеваниями легких.

Обозначения: ОП, ЗП — острая, затяжная пневмония, ОИДЛ — острые инфекционные деструкции легких, ХОБ — хронический обструктивный бронхит, ИАБА — инфекционно-зависимая бронхиальная астма; окружность — нормализованное значение параметров, Т- В — количество Т-В-клеток, IgA, IgM, IgG — содержание иммунных глобулинов при $P < 0,05$

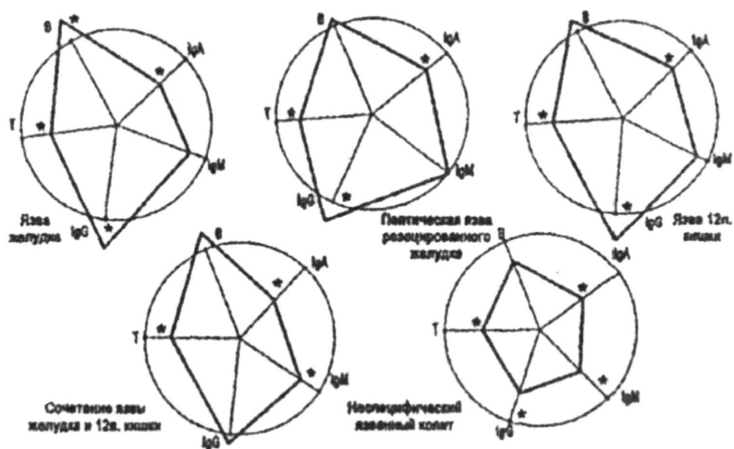


Рис. 8. Графическая визуализация параметров иммунного статуса у больных язвенной болезнью

Обозначения ЯЖ, Я12ПК — язва желудка, 12 перстной кишки, ПЯРЖ — пептическая язва резецированного желудка, ЯЖ+Я12ПК — сочетание язвы желудка и 12-перстной кишки, НЯК — неспецифический язвенный колит

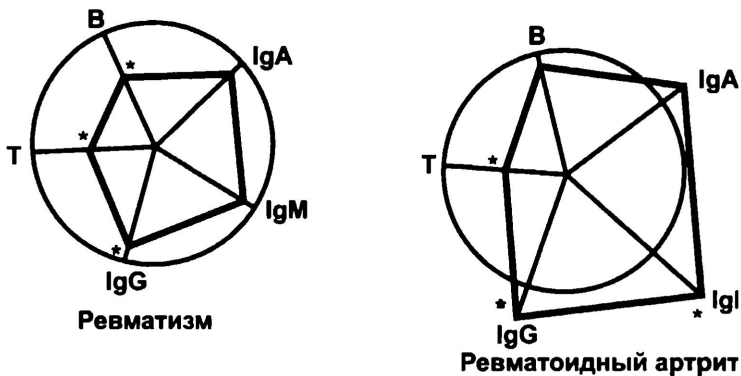


Рис. 9. Графическая визуализация параметров иммунного статуса у больных ревматическими заболеваниями

Обозначения см. выше

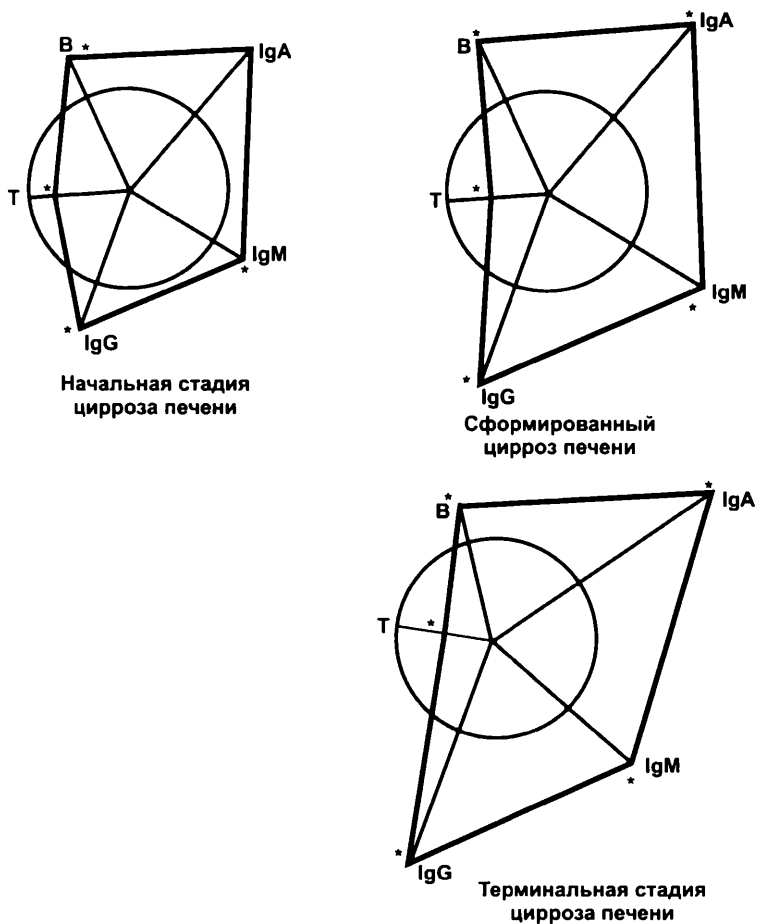


Рис. 10. Графическая визуализация параметров иммунного статуса у больных полиэтиологическим циррозом печени

Обозначения: НСЦП — начальная стадия цирроза печени, СФЦП — стадия сформировавшегося цирроза печени, ТСЦП — терминальная стадия цирроза печени, остальные обозначения, см. выше

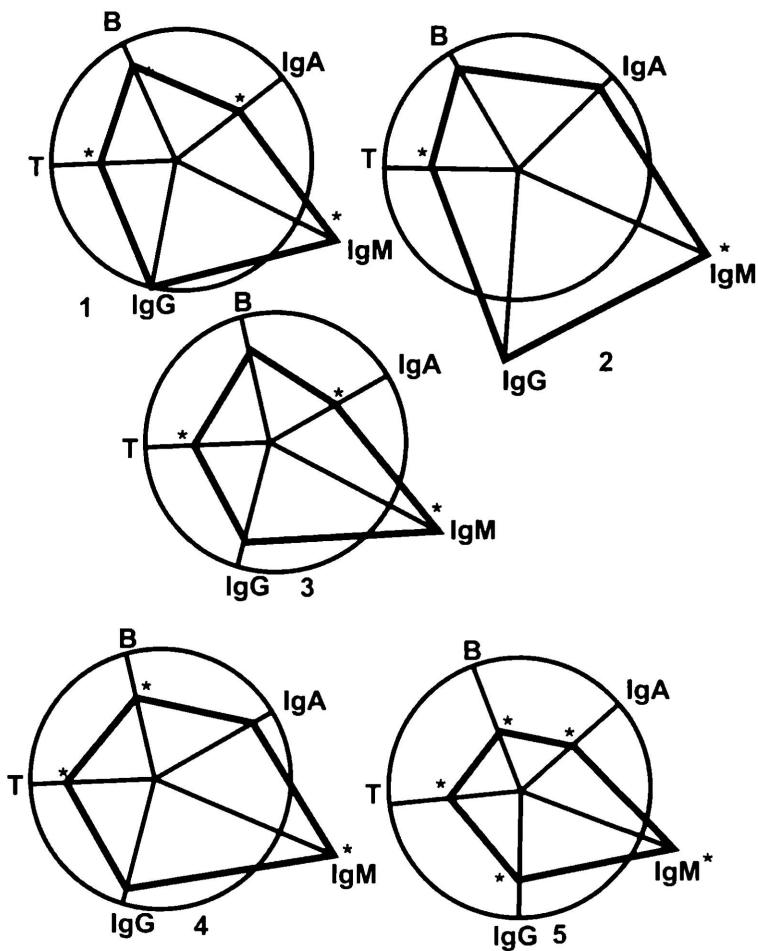


Рис. 11 Графическая визуализация параметров иммунного статуса у часто болеющих детей (ЧБД):

1 — ЧБД без сопутствующей патологии; 2 — то же с заболеваниями ЛОР органов; 3 — то же с аллергией; 4 — то же с сочетанием заболеваний ЛОР органов и аллергий; 5 — то же тубинфицированные; остальные обозначения, см. выше

На третьем этапе анализу подвергались, рассчитанные, с помощью коэффициента диагностической ценности, слагаемые ФРИС и их набор, порядок расположения, вектор и степень изменений характеризуют типовые изменения иммунологической реактивности пациентов. Полученные данные обобщены в таблице 43.

Таблица 43

Типовые иммунные расстройтва (ФРИС) при заболеваниях

Заболевания	ФРИС	Заболевания	ФРИС
Обструктивные заболевания легких		ЯБ	
ОП	$CD3^-_2 IgM^-_2 IgA^-_2$	ЯЖ	$CD3^-_2 IgG^+_2 CD19^-_2$
ЗП	$CD3^-_3 IgG^-_2 IgM^-_3$	ПЯРЖ	$IgG^+_2 CD3^-_2 CD19^+_1$
ОИДЛ	$CD19^-_2 CD3^-_2 IgA^-_2$	Я12ПК	$CD3^-_2 IgG^+_2 IgA^-_2$
ХОБ	$CD3^-_3 CD19^-_3 IgA^-_2$	ЯЖ и Я12ПК	$CD4^-_3 CD8^+_2 ЦИК^+_3$
ИЗБА	$CD3^-_2 CD19^-_2 IgA^-_3$	НЯК	$IgG^+_2 CD3^-_2 IgM^-_2$
Циррозы печени		Частоболеющие дети	
НС	$IgG^+_2 IgA^+_2 CD3^-_2$	ЧБД 1	$IgA^-_2 IgM^-_2 IgG^+_2$
СФ	$CD3^-_2 IgA^+_2 IgG^+_2$	ЧБД 2	$CD4^-_2 CD8^+_2 IgM$
ТС	$IgA^+_2 CD3^-_2 IgG^+_2$	ЧБД 3	$CD4^-_2 IgA^-_2 CD8^+_3$
Ревматоидные заболевания		ЧБД 4	$CD4^-_2 IgM^+_2 CD19^-_2$
Ревматизм	$CD3^-_2 IgG^+_3 IgM^+_2$	ЧБД 5	$CD4^-_2 CD8^+_2 IgM^+_2$
Рвмтоидный артрит	$CD19^-_1 IgG^+_2 IgM^+_2$		

Как следует из данных таблицы 43, в числе сигнальных тестов у больных с различными заболеваниями значились — Т-В-клетки и сывороточные иммунные глобулины разных классов. Оценка порядка расположения, вектора и степени изменения отобранных параметров в формулах свидетельствуют вариации их состава по двум или трем слагаемым.

Таким образом при изучении влияния локализации патологических процессов на иммунный статус больных были установлены две взаимоисключающие закономерности. С одной стороны, при использовании графической визуализации, наблюдается некий об-

щий типовой характер изменений изученных параметров пациентов, а с другой, с помощью коэффициента диагностической ценности и формализацией данных в формулы, выявляется дифференцированность иммунного реагирования, позволяющая использовать этот метод в диагностике патологических процессов.

Глава 14 Влияние клинических особенностей обструктивных бронхо-легочных заболеваний на клиничко-лабораторный статус больных в формализованной оценке *(М. А. Земсков)*

Целью исследования явилось использование методов формализованной оценки особенностей клиничко лабораторной патологии у больных, страдающих смешанной формой (сБА), экзогенной (экБА), эндогенной (энБА) бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), (сБА + ХОБЛ), (сБА + аллергический дерматит — АД), а так же 30 здоровых лиц, составляющих группу сравнения. Фактически в стадии обострения и ремиссии у пациентов с обструктивными заболеваниями легких оценивали влияние патогенеза (сБА, экБА, энБА), комбинации (сБА + ХОБЛ), аллергизации (сБА + АД), (А. М. Земсков и соавт., 2013, 2016, 2017) на характер иммунологии.

Клиничко-лабораторной панелью явилась стандартная оценка традиционными методами 9 гематологических (лейкоциты, лимфоциты, гемоглобин, эритроциты, СОЭ, эозинофилы, незрелые и зрелые гранулоциты, моноциты), 4 биохимических (сиаловые кислоты, гексозы, серомукоиды, дефиниламиновая проба), 20 иммунологических (Т-клетки-CD3, Т-хелперы — CD4, Т-цитотоксические — CD8, натуральные киллеры — CD16, иммунные глобулины Ig A, M, G, носители CD11b, фагоцитарный показатель и число — ФП, ФЧ, спонтанный и активированный НСТ тест — НСТсп, НСТак, фактор некроза опухолей альфа-ФНО, интерлейкины — ИЛ 4,6,8), 5 клинических (общее самочувствие, приступы удушья, кашель, хрипы в легких, одышка) показателей.

14.1 Стадия обострения НВЗЛ

Полученные данные представлены в рис 12 и таблице 44.

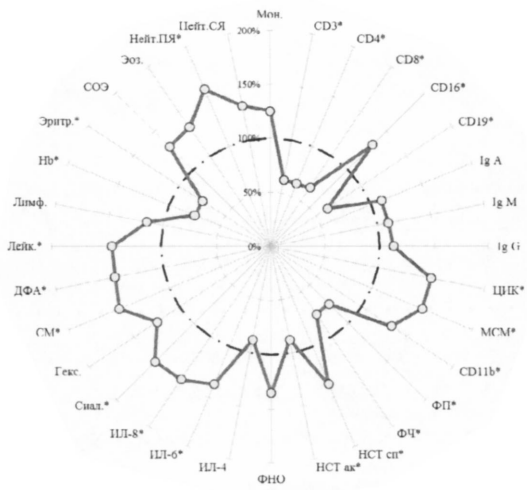


Рис. 12А. Смешанная бронхиальная астма

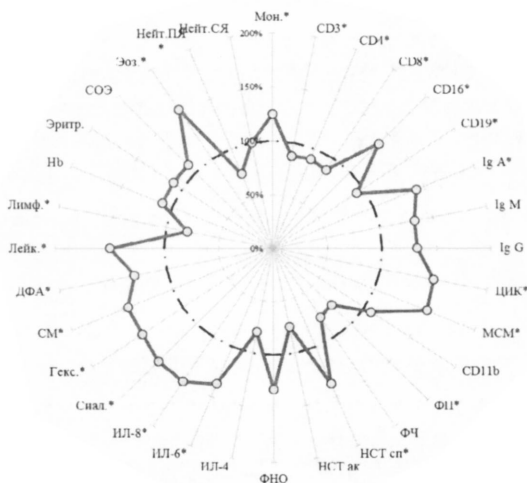


Рис. 12В. Экзогенная бронхиальная астма

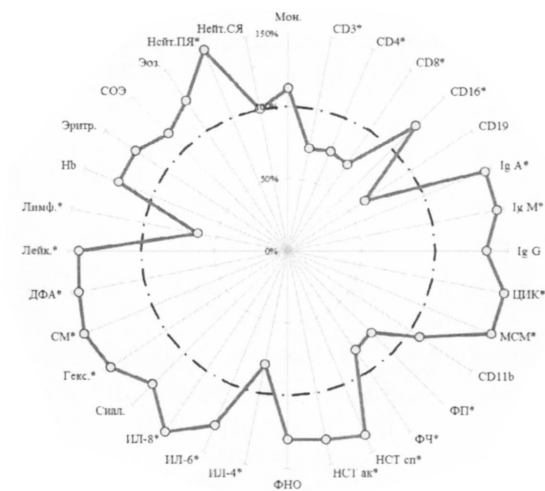


Рис. 12С. Эндогенная бронхиальная астма

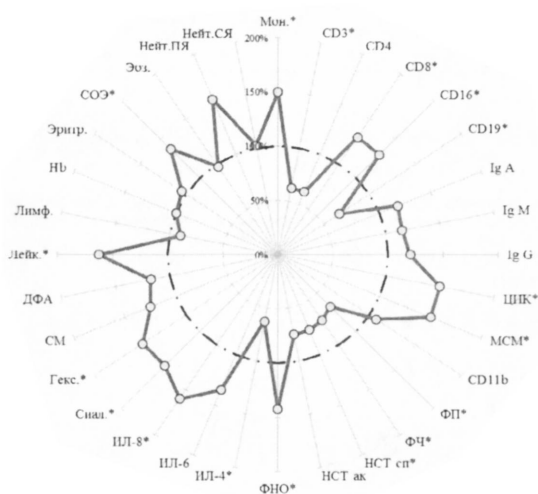


Рис. 12Д. Хроническая обструктивная болезнь легких

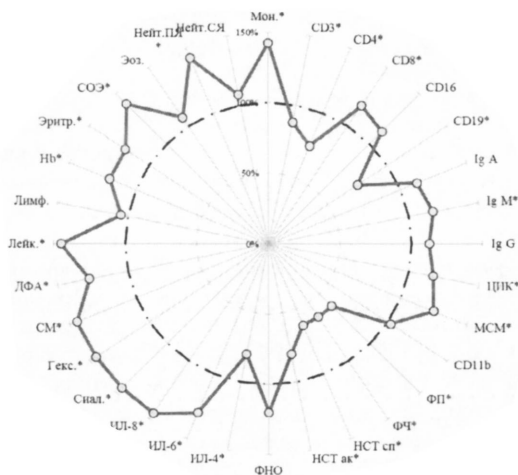


Рис. 12Е. Смешанная бронхиальная астма+ хроническая обструктивная болезнь легких

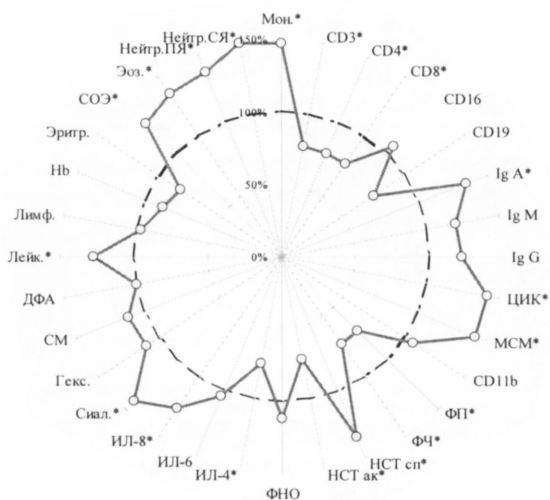


Рис. 12Ж. Смешанная бронхиальная астма+ аллергический дерматит

Рис. 12. Графическая визуализация отличий лабораторных показателей от нормы у больных НВЗЛ в стадии обострения.

Обозначения: сБА — смешанная форма бронхиальной астмы; -экБА — экзогенная бронхиальная астма; энБА — эндогенная бронхиальная астма; -ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; -сБА+ХОБЛ; -сБА+АБ; НВЗЛ — хронические неспецифические заболевания легких; Лейк-лейкоциты, лимф — лимфоциты, Нв — гемоглобин, Эр — эритроциты, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, Эф — эозинофилы, П — палочкоядерные нейтрофилы, С — сегментоядерные нейтрофилы, Мон — моноциты, CD — кластеры дифференцировки, Ig — иммунные глобулины, ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы, МСМ — молекулы средней массы, ФП, ФЧ — фагоцитарный показатель и число, НСТсп, НСТак — спонтанный и активированный тесты с нитросинимтетразолием, ФНО — фактор некроза опухолей альфа, ИЛ-интерлейкины, Сиал — сиаловые кислоты, Гекс — гексозы, СМ — серомукоиды, ДФА — дефиниламиновая проба; окружность нормализованные параметры здоровых лиц, * — достоверность отличий от заданного уровня, при $P < 0,05$

14.2 Стадия ремиссии НВЗЛ

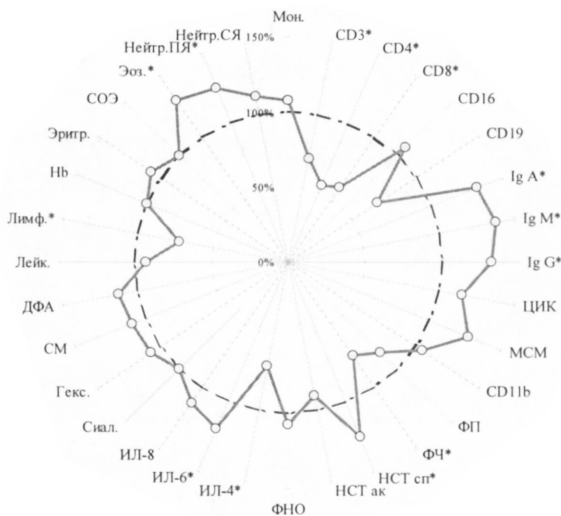


Рис. 13А. Смешанная бронхиальная астма

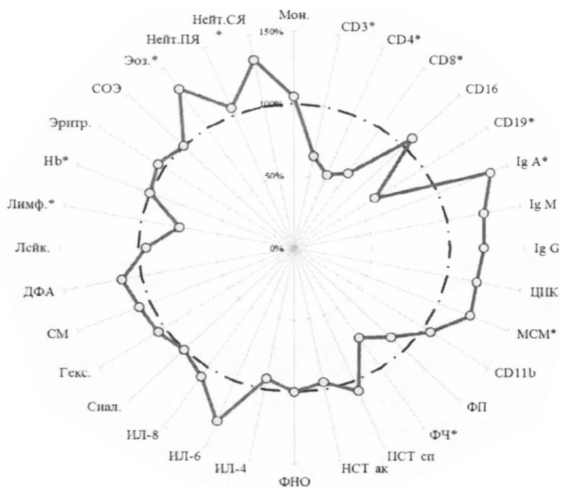


Рис. 13В. Экзогенная бронхиальная астма

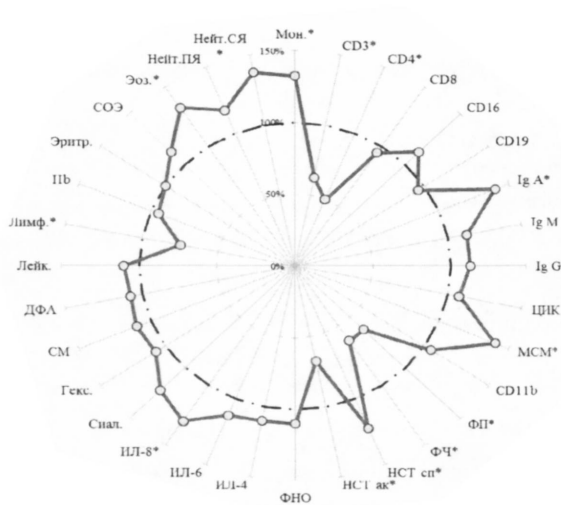


Рис. 13С. Эндогенная бронхиальная астма

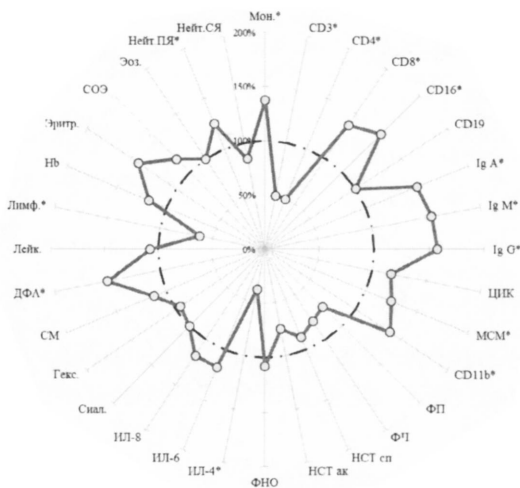


Рис. 13Д. Хроническая обструктивная болезнь легких

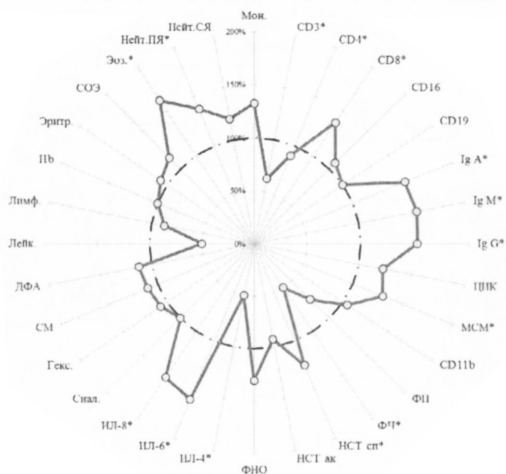


Рис. 13Е. Смешанная бронхиальная астма + хроническая обструктивная болезнь легких

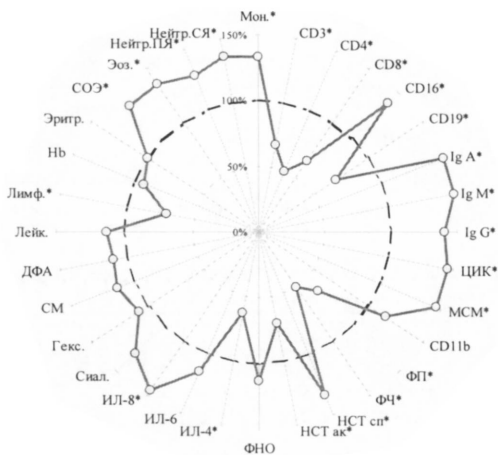
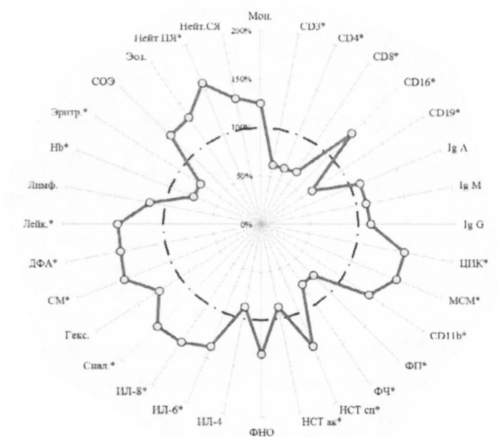


Рис. 13Ж. Смешанная бронхиальная астма+ аллергический дерматит

Рис. 13. Графическая визуализация отличий лабораторных показателей от нормы у больных НВЗЛ в стадии ремиссии

Обозначения: см. выше.



Отличия клинико-лабораторных показателей в стадии обострения и ремиссии обструктивных заболеваний легких

Заболевание	Показатели				Σ рангов/отличия	ФРИС
	Г	И	М	К		
Стадия обострения						
сБА	56/2	75/1	75/1	100/1	5/1	Л ₂ ⁻ CD4 ₂ ⁻ CD3 ₂ ⁻
экБА	56/2	63/2	100/1	100/1	6/II	Лф ₂ ⁻ CD8 ₂ ⁻ CD3 ₂ ⁻
энБА	33/2	84/1	75/1	100/1	6/II	ПЯ ₃ ⁺ CD3 ₂ ⁻ НСТсп ₂ ⁺
ХОБЛ	33/2	63/2	50/2	100/1	7/III	CD3 ₃ ⁻ MCM ₃ ⁺ CD8 ₃ ⁺
сБА+ ХОБЛ	67/1	74/1	100/1	100/1	5/1	CD8 ₂ ⁺ IgM ₂ ⁻ ЦИК ₃ ⁺
сБА+АД	63/2	63/2	25/3	100/1	6/II	Нейтр- ПЯ ₃ ⁺ CD3 ₂ ⁻ Н- СТсп ₂ ⁺
Итоговый рейтинг отличий: сБА+ХОБЛ, сБА; экБА, энБА, сБА+АД; ХОБЛ						
Стадия ремиссии						
сБА	33/2	52/2	0/3	60/2	9/II	CD8 ₃ ⁻ CD3 ₃ ⁻ Э ₂ ⁻
экБА	44/2	37/2	0/3	0/3	10/III	Лф ₂ ⁻ IgM ₂ ⁻ CD4 ₂ ⁻
энБА	44/2	47/2	0/3	60/2	9/II	ФЧ ₃ ⁻ IgA ₃ ⁻ MCM ₃ ⁺
ХОБЛ	33/2	53/2	25/3	60/2	9/II	IgG ₃ ⁺ IgA ₃ ⁺ ИЛ4 ₃ ⁻
сБА+ ХОБЛ	22/3	63/2	0/3	60/2	10/III	Э ₃ НСТсп ₃ ⁺ ИЛ6 ₃ ⁺
сБА+АД	66/1	84/1	0/3	0/3	8/1	Фоказате- лиЧ ₃ ⁺ IgA ₃ ⁻ MCM ₃ ⁺
Итоговый рейтинг отличий: сБА+АД; сБА, энБА, ХОБЛ; сБА+ХОБЛ, экБА.						

Обозначения: сгруппированные гематологические (Г), иммунологические (И), метаболические (М), клинические (К) показатели; числитель — процент больных с достоверными отличиями показателей, Σ — сумма рангов, 1, 2, 3 — ранги отличий; I—V — снижающиеся итоговые уровни отличий параметров.

Фронтальный качественный анализ данных лабораторного обследования больных с 6 вариантами различных обструктивных заболеваний легких в **стадии обострения** показал некую универсальную картину: накопление гематологических, биохимических, цитокиновых маркеров воспаления; угнетение клеточного, стимуляцию гуморального, дисбаланс фагоцитарного звеньев иммунитета; на фоне на фоне увеличенного риска индукции токсикоза, аутоагрессивных реакций и тенденции к развитию анемии.

Формализованная оценка сгруппированных показателей больных позволила выявить их отличия от уровня нормы зависящие от видов бронхолегочных заболеваний. Так, наибольшие изменения гемато-иммунологических параметров наблюдались у больных с БА + ХОБЛ; метаболических (биохимических) — при смешанной, экзогенной, эндогенной бронхиальной астме, ее комбинации с хронической обструктивной болезнью легких. Клинические параметры оказались максимальными при всех 6 нозоформах заболеваний.

Итоговый снижающийся рейтинг изменений лабораторно-клинических показателей оказался следующим: с БА + ХОБЛ, с БА; экБА, энБА, с БА + АД; ХОБЛ.

Точечный анализ позволил установить сигнальные тесты ключевых иммунологических расстройств. **При с БА:** $L_2^+ CD4_2^- CD3_2^-$ — это был умеренный лейкоцитоз, снижение количества Т-клеток и Тх второй степени. **При экБА** — $L_2^+ CD8_2^- CD4_2^-$, наблюдалась преимущественная лимфопения с недостаточностью регуляторов Т-субпопуляций. **При энБА** ($P_2^+ CD3_2^- HCTsp_2^+$) выявлено преимущественное раздражение третьей-второй степени гранулоцитарного кровяного ростка в сочетании с снижением количества Т-клеток и активацией оперативной кислород-продуцирующей способности лейкоцитов. **При ХОБЛ** типовая ФРИС обозначила новый механизм иммуно-патологии — $CD3_2^- MCM_3^+ CD8_3^+$ — дефицит второй степени Т-клеток, рост концентрации МСМ и Т цитотоксических лимфоцитов третьей степени выраженности. **При с БА + ХОБЛ** согласно ключевой формулы ($CD8_2^+ IgM_2^+ ЦИК_2^+$) наблюдалось средней выраженности накопление регуляторной субпопуляции лимфоцитов на фоне гипериммуноглобулинемии М и маркеров аутоагрессивных реакций ЦИК. **При смешанной форме бронхальной астмы, отя-**

гощенной аллергическим дерматитом ФРИС — НейтрПЯ⁻³ CD3⁻² НСТсп⁺² маркировала стимуляцию уровня незрелых гранулоцитов, недостаточности количества Т- клеток и активацию метаболической способности функции нейтрофилов второй степени.

В стадии ремиссии выраженность изменений параметров больных от нормативного уровня значительно уменьшалось. При этом она имела определенную общность вариаций. У пациентов регистрировался нейтрофиллез, дефицит Т звена иммунитетат, тенденция к стимуляции гуморальных защитных реакций, дисбаланс поглотительной и метаболической функции фагоцитов, разнонаправленная или интактная реакции про- и противовоспалительных цитокинов, устранение анемии.

Формализованная оценка выявила сохранение выраженной патологии по гематологическим и иммунологическим показателям лишь у пациентов с комплексной патологией —сБА + АД. В остальных случаях они были средними или несущественными. При этом вариации метаболических тестов устранились полностью, а клинических — остались средними при смешанной, эндогенной бронхиальной астмой, ХОБЛ и ее сочетания с сБА. Итоговый снижающийся рейтинг вариантов бронхолегочных заболеваний был следующим —максимально выраженным при — сБА + АД; далее — сБА, энБА, ХОБЛ; затем — сБА + ХОБЛ и экБА. Приведенные данные свидетельствуют не полное, а лишь тенденцию к нормализацию клинико-лабораторных параметров в стадии ремиссии бронхолегочных заболеваний, причем дифференцированно зависимо от нозоформ.

Более детализированную картину дает определение сигнальных тестов итоговых формул расстройств иммунной системы при выписке больных из стационара. Типовая ФРИС пациентов сБА, CD8⁻² CD3⁻² Э⁺² свидетельствует супрессивные тенденции динамики двух Т-зависимых тестов на фоне эозинофилии. При экзогенной БА набор слагаемых ФРИС — характеризовал основные тенденции иммунопатологии Лф⁻² Ig M⁻² Тх⁻²) — дефицит общих лимфоцитов, гипериммуноглобулинемию по классу М, недостаточность количества Т хелперов второй степени. В стадии ремиссии энБА (ФЧ⁻³ Ig A⁺³ МСМ⁺³) формула диагностирует преимущественную супрессию высокой выраженности фагоцитоза, гипериммуноглобулине-

мию А с избытком содержания аутоагрессивных молекул средней массы. При ХОБЛ коэффициент диагностической ценности определил в качестве ведущих — IgG^+ , IgA^+ , $ИЛ4^-$, что тестирует активацию образования основных двух классов Ig на фоне уменьшения синтеза противовоспалительного ИЛ 4, максимальной третьей степени. Ключевыми параметрами иммунологических расстройств у больных с сБА + ХОБЛ, согласно итоговой ФРИС оказались — $Э^+$, $НСТсп^+$, $ИЛ6^+$, что демонстрирует преимущественную эозинофилию, стимуляцию резервной метаболической функции фагоцитов и избыток провоспалительных ИЛ 6 третьей степени. У пациентов с сБА + АД в стадии ремиссии регистрировалось — $ФЧ^-$, IgA^+ , $МСМ^+$, преимущественное снижение фагоцитарной активности лейкоцитов, гипериммуноглобулинемию по классу А и стимуляцию концентрации молекул средней массы — маркеров токсического состояния больных.

Таким образом методы традиционной и формализованной статистики установили следующие закономерности.

1. В стадии обострения и ремиссии обструктивных заболеваний легких формируются типовые изменения показателей лабораторно-клинического статуса, которые можно отобразить в виде формул.

2. Формализованная оценка сгруппированных по методам исследования больных выявляет особенности обобщенных реакций гемато-иммуно-метаболических параметров в зависимости от вариантов бронхолегочных патологических процессов и определить итоговый рейтинг вариаций, сводя их к одной цифре.

3. Использование точечного анализа с коэффициентом диагностической ценности позволяет установить сигнальные тесты изменений иммунологических показателей, имеющий дифференциально диагностическое значение.

4. Комплексный метод формализованной трактовки вариаций слагаемых лабораторно-клинического статуса позволил документировать особенности изменений реактивности пациентов в стадии обострения и ремиссии, патогенеза, комбинаций, аллергизации бронхо-легочных заболеваний и сохранение определенного уровня иммунопатологии при выписке больных в стадии ремиссии из стационара.

Глава 15 Влияние клинических особенностей гнойно-воспалительных заболеваний на клинко-лабораторный статус больных в формализованной оценке

*(В. А. Земскова, Я. В. Кулицова,
К. С. Дядина, А. В. Ларин)*

На клинических моделях гнойно-воспалительных заболеваний различного: генеза — глубокая пиодермия (ОГП), пиелонефрит (ОХПН), сальпингоофорит (ОХСО), гнойная инфекция мягких тканей (ГИМТ); стадии — острого и обострения хронического цистита (ОЦ, ОХЦ), пиелонефрита (ОПН, ОХПН), сальпингоофорита (ССО, ОХСО); комбинаций — ГИМТ + истинная экзема (ГИМТ + ИЭ), ОХЦ + ОХПН, ОХСО + ОХПН, ОХСО + ОХЦ, ОХПН + мочекаменная болезнь (ОХПГ + МКБ), ОХСО + бактериальный вагиноз (ОХСО + БВА), ОХСО + цервицит (ОХСО + ЦВ), ОХСО + эндометрит (ОХСО + ЭМ), доброкачественной гиперплазии предстательной железы + хронический простатит (ДГПЖ + НП), НП; аллергизации — ГИМТ + аллергический дерматит (ГИМТ + АД) с помощью формализованной оценки определяли типовые и ключевые изменения гемато-иммунологических (клеточно-гуморальных-фагоцитарных и цитокиновых), метаболических лабораторных показателей больных.

15.1 Влияние патогенеза и аллергизации гнойно-воспалительных заболеваний на клинко-лабораторный статус больных

У больных с обострением глубокой пиодермии, хронического пиелонефрита, сальпингоофорита, гнойной инфекции мягких тканей, ее осложнения атопическим дерматитом и истинной экземой установлены типовые изменения гематологических (лейкоцитоз, нейтрофиллез, эозинофиллез, моноцитоз, лимфопения, ускоренная СОЭ), иммунологических (дисбаланс клеточной, гуморальной, фагоцитарной защиты, с накоплением ЦИК, МСМ, провоспалительных цитокинов), метаболических (подавление факторов антиоксидантной системы, стимуляция — свободнорадикального окисления липидов и белков) показателей (А. М. Земсков и соавт., 2017).

Общий анализ результатов лабораторного мониторинга пациентов с ГВЗ показал, что наивысшее подавление иммунной реактивности в целом и ингибция гуморальной защиты обусловило ОХСО, соответствующие изменения при других нозоформах оказались существенными, но менее выраженными. В тоже время предельное торможение клеточно зависимых реакций регистрировалось при ГИМТ и ее отягощении инфекционной экземой или аллергическим дерматитом. Максимальную супрессию фагоцитоза обусловили ОХСО и ГИМТ, минимальную ГП, остальные гнойно-воспалительные заболевания по этим тестам заняли промежуточное положение. Избыточное накопление маркеров воспаления установлено во всех случаях, но более всего при ГИМТ + ИЭ, ОХСО, ОХПН ГП. Результирующая оценка распределила все 6 вариантов ГВЗ в следующем порядке: обострение хронического сальпингофорита; комбинация гнойной инфекции мягких тканей с инфекционной экземой или аллергическим дерматитом; обострение хронического пиелонефрита; глубокая пиодермия.

Таблица 45

*Формализованная лабораторная характеристика
больных в остром периоде ГВЗ*

Заболевания	Ключевые параметры			
	Сгруппир. показатели	ФГР	ФРИСис	ФМР
1	2	3	4	5
ОГП	$\Gamma_2^* \text{ И } {}_2^* \text{ М } {}_2^*$	$\text{Л}_3^* \text{ Н}_3^* \text{ ЛФ}_2^-$	$\text{ЦИК}_3^* \text{ НК-ц}_3^* \text{ ИЛб}_3^*$	$\text{ОШ}_2^- \text{ ОА-А}_2^- \text{ ВЕ}_3^*$
ОХПН	$\Gamma_1^* \text{ И } {}_1^* \text{ М } {}_1^*$	$\text{Н}_3^* \text{ Л}_3^* \text{ ЛФ}_2^-$	$\text{В}_3^* \text{ МСМ}_2^- \text{ Тц}_3^*$	$\text{ВЕ}_2^- \text{ ОА-А}_2^- \text{ СОД}_2^-$
ОХСО	$\Gamma_1^* \text{ И } {}_2^* \text{ М } {}_1^*$	$\text{Л}_2^* \text{ Н}_2^* \text{ М}_2^*$	$\text{ФНО}_3^+ \text{ IgG}_3^+ \text{ Т}_2^-$	$\text{ОАА}_3^- \text{ ВЕ}_2^- \text{ СОД}_2^-$
ГИМТ	$\Gamma_2^* \text{ И } {}_2^* \text{ М } {}_2^*$	$\text{Н}_3^* \text{ М}_3^* \text{ ЛФ}_2^-$	$\text{CD3}_2^- \text{ МСМ}_3^+ \text{ CD8}_2^*$	$\text{ДК}_3^* \text{ ВЕ}_2^- \text{ ЦП}_2^*$
ГИМТ+АД	$\Gamma_1^* \text{ И } {}_1^* \text{ М } {}_1^*$	$\text{Л}_3^* \text{ Э}_3^* \text{ М}_2^*$	$\text{CD8}_2^+ \text{ IgM}_2^* \text{ ЦИК}_2^*$	$\text{СОД}_2^- \text{ МДА}_2^+ \text{ КТ}_2^*$

1	2	3	4	5
ГИМТ+ИЭ	$G^{\text{II}}_1 I^{\text{II}}_2 M^{\text{II}}_1$	$M^+_2 L^+_2 H^-_3$	$ФП^-_3$ $IgM^+_2 ИЛб^+_3$	$КТ^+_2 ОАА^-_3$ $ОШ^+_2$

Обозначения: н — уровень нормы; 1, 2 — ранги; I—II—III снижающиеся уровни отличий.

Данные таблицы свидетельствуют, что при сопоставлении вариаций общеорганизменных сгруппированных по методам исследования гематологических, иммунологических и метаболических лабораторных показателей наибольшие изменения наблюдались у пациентов с обострением хронического пиелонефрита и сочетания гнойной инфекции мягких тканей с аллергическим дерматитом.

С другой стороны даже формулы гематологических расстройств фактически собранные из 6 рутинных показателей с учетом порядка вектора и степени изменений ключевых тестов оказались переменными по 2—3 слагаемым из трех. Например, при обострении хронического пиелонефрита значимым был нейтрофиллез и лейкоцитоз третьей степени на фоне лимфопении второй. В тоже время обострение хронического сальпингоофорита характеризовалось лейкоцитозом и нейтрофиллезом в сочетании с моноцитозом средней выраженности.

При ОГП ключевыми тестами формулы расстройств иммунной системы являются $ЦИК^+_3 НКц^+_3 ИЛб^+_3$ — накопление третьей степени индукторов аутоиммунных поражений -ЦИК, цитотоксических натуральных киллеров, провоспалительного интерлейкина 6. При ОХПН ($B^+_2 MCM^+_2 Tц^+_3$) определяется средней выраженности перепроизводство В-клеток, молекул средней массы, Т-цитотоксических лимфоцитов супрессоров 3 степени. При ОХСО ($ФНО^+_2 IgG^+_2 НСТсп^+_2$) ведущей оказывается средне выраженная стимуляция образования фактора некроза опухолей альфа, иммунных глобулинов основного класса, способности образовывать кислородные радикалы фагоцитами. При ГИМТ ($Tц^+_2 ИЛ8^+_3 ЦИК^+_3$) диагностически значимые параметры включали: Т-цитотоксические супрессоры, интерлейкин 8 с предельно стимулирующим векто-

ром и В-лимфоциты — с умеренно супрессирующим. При ГИМТ + ИЭ ($Tc^+ IgM^+ ЦИК^+$) — определяющим было раздражение Т-супрессорного звена, гипериммуноглобулинемия по тяжелым белкам, завышенная концентрация ЦИК, второй степени во всех случаях. При ГИМТ + АД ($MCM^+ ЦИК^+ ИЛ6^+$) — засвидетельствовано наличие токсикоза (по МСМ), аутоагрессии (по ЦИК), воспаления (по ИЛ 6). Вариации всех указанных параметры были высокой выраженности.

Дополнительную информацию дает анализ ключевых тестов, объединенных в типовые формулы метаболических расстройств при различных гнойно-воспалительными заболеваниями.

Так, у больных с обострением глубокой пиодермии отмечается накопление фактора свободнорадикального окисления липидов и белков (СРО) — оснований Шиффа $^+$, на фоне снижения антиокислительной активности сыворотки крови OAA^- и избытка витамина BE^+ , что трактуется как дисбаланс слагаемых антиоксидантной системы (АОС). При обострении хронического пиелонефрита и хронического сальпингоофорита регистрируются разнонаправленные изменения параметров АОС, соответственно — BE^+ , OAA^- , снижение — концентрации супероксиддисмутазы $СОД^-$ и — OAA^- , BE^+ , $СОД^-$ тех же показателей, но в иной последовательности и степени выраженности. У пациентов с гнойной инфекцией мягких тканей наблюдалось накопление фактора СРО — диеновых конъюгатов DK^+ в сочетании с недостаточностью уровня BE^- и избытком циркулоплазмينا $ЦП^+$. При сочетании ГИМТ с аллергическим дерматитом показано подавление активности фермента АОС— $СОД^-$ со стимуляцией 2 тестов СРО — малонового диальдегида $МДА^+$ и кетодинов $КТ^+$. В тоже время у больных с ГИМТ, осложненной истинной экземой установлено избыточное образование фактора СРО — $КТ^+$, падение содержание антиокислительной активности крови — OAA^- , с потенцированием образования оснований Шиффа — $OШ^+$. Приведенные данные свидетельствуют, что, с одной стороны у больных с различными вариантами ГВЗ определяются разнонаправленные разбалансированные показатели свободно радикального окисления и антиоксидантной системы, с другой их набор, порядок расположения в ключевых формулах,

вектор и степени изменений являются диагностически значимыми, зависимыми от генеза заболеваний.

Таким образом формализованная оценка сгруппированных по методам лабораторного исследования показателей и точечная диагностика отдельно — гематологических, иммунологических и метаболических тестов у больных выявляет сигнальные отличия, позволяющие использовать этот методический прием в диагностике различных гнойно-воспалительных поражений. Теоретическое значение приведенных данных заключается в том, что различный патогенез, аллергизация и комбинация заболеваний являются факторами модификации ключевых изменений гематологических, иммунологических и метаболических нарушений.

15.2 Влияние стадии и комбинации гнойно-воспалительных заболеваний мочеполовых органов на клинико-лабораторный статус больных

Целью исследования было определение отличий от нормативного уровня данных стандартного гемато-иммунологического обследования больных, страдающих острым и обострением хронического цистита (ОЦ, ОХЦ), пиелонефрита (ОПН, ОХПН), сальпингоофорита (ОСО, ОХСО) и их комбинаций — ОХЦ + ОХПН, ОХЦ + ОХСО; ОХПН + МКБ, ОХПН + ОХСО; ОХСО + БВА, ОХСО + ЦВ, ОХСО + ЭМ; НП и ДГПЖ + НП.

Все 15 групп больных согласно вышеуказанных заболеваний и их комбинаций, по 20—25 человек в каждой были подвергнуты стандартному лабораторному анализу с определением рутинных 7 гематологических и 26 иммунологических показателей — 8 клеточных, по 6 — гуморальных, фагоцитарных, цитокиновых, см. таблицы и текст.

Предметом анализа были: % достоверно измененных суммированных, стимулированных и супрессированных лабораторных показателей от уровня нормы; отдельно — сгруппированных гемато-иммунологических и детализированных тестов, относящихся к различным звеньям иммунитета; и — ключевые параметры, распределенные по Т-В-зависимым и неспецифическим звеньям иммунитета согласно формулам расстройств ФРИС. Полученные данные представлены в таблицах 46, 47.

Фактические отличия лабораторных показателей от нормативного уровня у больных с различными гнойно-воспалительными заболеваниями

Показ.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Гематологические															
Л	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Лф		-		-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	
ПЯ	+	+	+	+	+	+	+		+		+			+	
СЯ		+		+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+
Эф		+		+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+
Мн	+		+	+	+		+	+	+	+	+	+		+	
СОЭ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+
Клеточные															
Т	-	-		-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-
Тх	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Тц		+		+	-		+	+	+	+	+	+	-	+	-
Тр		-		-	-			+	-	+			-	-	
Та	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	-	-		
НКт	+		+	+	+	+	+	+	+	+			+		
НКр	+		-		+				+		+			+	-
Нкц	+	+	+	+	+					+		+		+	
Гуморальные															
В	+	+		+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+
IgM	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IgG	+		+	+	+			-	-	+	+	+	+	-	-
IgA	+		-		+	+	+	-	-	-	-		+	-	
ЦИК	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+
МСМ		+		+	+	+	+	+	+	+	+			+	
Фагоцитарные															
CD11β				+						-					-
CD18			+												

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
ФП	+		+	+	+			-	-	+	-	-	-	-	-
ФЧ	+		-		+	+	+	-	-	+	-	-		+	-
НСТсп	-		-	-	-	-	-	-	-	-	+	-		-	
НСТак		-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Цитокиновые															
ИЛ2					-		-	-		-	-		-		-
ИЛ4					-				-	-	-		-	-	-
ИЛ6		+		+	+			+		+		+	+	+	-
ИЛ8	+	+		+	+	+	+	+		+	+	+	+		+
ИЛ10										-			-	-	
ФНО			+		+	+	+		+	+	+	+	+	+	+

Обозначения: +, - достоверная стимуляция, супрессия, при $P < 0,05$, от уровня нормы, 1-ОЦ, 2-ОХЦ, 3-ОПН, 4-ОХПН, 5-ОХЦ+ОХПН, 6-ОСО, 7-ОХСО, 8-ОХСО+ОХПН, 9-ОХСО+ОХЦ, 10-ОХПН+МКБ, 11-ЩХСО+БВА, 12-ОХСО+ЦВ, 13-ОХСО+ЭМ, 14-ДГПЖ+НП, 15-НП.

Таблица 47

Отличия лабораторных показателей от нормативного уровня у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями в формализованной оценке

Заболевания	Фронталь. анализ			Сгруппированные показатели						Ключевые показатели	
	Σ	+	-	Г	И	Детализированные				Т: В: Н	ФРИС
						К	В	Ф	Ц		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ОЦ	2	2	3	1	2	1	2	2	3	2:1:3	Tu ₂ , IgM ₃ , MCM ₂
ОХЦ	2	3	3	1	2	2	2	3	2	2:2:2	Tx ₂ , IgA ₂ , ИЛ8 ₃
ОПН	2	3	3	1	2	2	1	1	3	2:2:2	ФП ₃ , MCM ₃ , Tu ₃
ОХПН	1	2	3	1	1	1	1	1	2	3:1:2	B ₃ , MCM ₃ , НСТсп ₂
ОСО	2	2	3	1	2	2	1	2	2	3:1:2	ФНО ₃ , ЦИК ₃ , IgM ₃
ОХСО	1	2	3	1	2	2	1	2	2	3:2:2	Э ₃ , IgM ₃ , ИЛ6 ₃

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ОХЦ+ ОХПН	1	2	3	1	1	1	1	1	1	2:3:1	Л ₃ ⁻ Т ₃ ⁻ ФЧ ₃ ⁻
ОХЦ+ ОХСО	1	2	2	1	1	1	1	1	3	1:2:3	Тр ₂ ⁻ НКр ₂ ⁺ МСМ ₃ ⁺
ОХПН+М- КБ	1	1	3	1	1	1	1	1	1	2:1:3	В ₃ ⁺ ЦИК ₃ ⁺ Тц ₂ ⁺
ОХПН+ОХ- СО	1	2	3	1	1	2	1	1	2	2:2:2	Т ₃ ⁻ В ₃ ⁻ ФЧ ₂ ⁻
ОХСО+Б- ВА	1	2	3	1	1	2	1	1	1	1:2:3	Тх ₂ ⁻ ЦИК ₃ ⁺ Так ₃ ⁺
ОХСО+ЦВ	2	2	3	1	2	2	2	1	1	2:1:3	IgG ₂ ⁺ НКц ₂ ⁻ IgM ₂ ⁺
ОХСО+ЭМ	1	2	2	2	1	1	1	2	1	1:2:3	Т ₂ ⁻ НКГ ₃ ⁻ IgA ₃ ⁺
ДГПЖ+НП	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2:2:2	Тц ₃ ⁻ ЦИК ₃ ⁻ ИЛ6 ₂ ⁻
НП	2	3	2	2	2	2	1	2	1	2:2:2	IgM ₃ ⁺ Тх ₂ ⁻ ИЛ4 ₂ ⁻

Обозначения: 1 ранг — достоверные отличия показателей от уровня нормы у 66—100 % больных, 2 — 33—66 %, 3 — <33 %; фронталь. анализ — Σ, +, — — фронтальный анализ — достоверные отличия суммы, (+) увеличенных, (-) сниженных показателей; Г, И — гематологические, иммунологические показатели; К, В, Ф, Ц — клеточные, В — зависимые, фагоцитарные, цитокиновые показатели; Т: В: Н — распределение патологии на Т-, В-зависимое, Н — неспецифическое звенья иммунитета в рангах.

Данные таблицы свидетельствуют, что комбинации гнойно-воспалительных заболеваний — ОХЦ + ОХПН, ОХЦ + ОХСО, ОХПН + МКБ, ОХПН + ОХСО, ОХСО + БВА, ОХСО + ЭМ, ДГПЖ + НП — обуславливают предельное, согласно используемой классификации — 1 ранга, достоверное изменение суммы гемато-иммунологических тестов от уровня нормы. При этом вектор стимулирующих вариаций параметров оказался значительным у больных с ОХПН + МКБ, несущественным — при ОХЦ, ОПН, НП, и средним — в остальных случаях. Достоверная супрессия показателей была установлена лишь при ОХЦ + ОХСО, ОХСО + ЭМ, ДГПЖ + НП и НП.

При этом отличия рутинных гематологических показателей практически во всех случаях оказались значительными по выраженности (I ранг) и стимулирующими — по направленности.

Что касается иммунологических показателей, то в качественном плане в целом относительно уровня нормы они оказались суггестивными по клеточному, активированными по гуморальному и цитокиновому, расбалансированными — по фагоцитарному звеньям иммунитета.

Количественно наибольшие изменения были зарегистрированы по В-зависимым параметрам — в 12 случаях из 15, далее по фагоцитарным — 9 и клеточным и цитокиновым — по 7. В результате снижающийся рейтинг реагирования отдельных звеньев иммунитета при данной группе гнойно-воспалительных заболеваний оказался следующим: В — К, Ф — Ц. Применительно к отдельным нозоформам максимальные их изменения были установлены при сочетании — обострения хронического цистита с пиелонефритом (ОХЦ + ОХПН), обострения хронического пиелонефрита с мочекаменной болезнью (ОХПН + МКБ), доброкачественной гиперплазии предстательной железы с неспецифическим простатитом (ДГПЖ + НП), минимальные — при монопатологиях — острым пиелонефрите (ОПН), сальпингоофорите (ОСО), обострении хронического сальпингоофорита (ОХСО).

Итоговый рейтинговый алгоритм, выстроенный согласно рассчитанным рангам вариаций суммированных, отдельно гематологических и иммунологических показателей показал, что наибольшая выраженность лабораторной патологии была выявлена в основном у пациентов с комбинациями заболеваний — ОХЦ + ОХПН, ОХЦ + ОХСО, ОХПН + МКБ, ОХПН + ОХСО, ОХСО + БВА, ДГПЖ + НП и ОПН; средняя — при ОХСО + ЭМ, ОХСО и — ОХСО + ЦВ, ОЦ, ОХЦ, ОПН, ОСО; минимальная — при неспецифическом простатите.

При определении распределения патологии ключевых показателей по основным звеньям иммунитета особых закономерностей обнаружено не было. Так, максимальное, среднее и минимальное задействование Т-В-зависимых и неспецифических механизмов (1:2:3) было установлено при ОХСО, осложненного обострени-

ем хронического цистита или бактериальным вагинозом или эндометритом; среднее, значительное, несущественное (2:1:3) — при ОЦ, ОХЦ, ОХПН + МКБ, ОХСО + ЦВ; равномерное (2:2:2) — при ОХЦ, ОПН, ОХПН + ОХСО, ДГПЖ + НП.

Детальный механизм иммунопатологии выявлялся при анализе сигнальных тестов, объединенных в типовые формулы расстройств иммунной системы.

При остром и обострении хронического цистита характер патологии оказался принципиально отличным: накопление Т цитотоксических лимфоцитов, гипериммуноглобулинемия М, стимуляция уровня агрессивных молекул средней массы и — дефицит Т-хелперов, иммунных глобулинов класса А с ростом образования провоспалительного интерлейкина 8. При остром и обострении хронического пиелонефрита отмечается — стимуляция поглотительной способностей фагоцитов, образования маркеров токсикоза МСМ, числа Т-цитотоксических лимфоцитов и — избытком В-клеток, МСМ с подавлением кислородного метаболизма нейтрофилов — с отличиями по двум слагаемым из трех. При остром и обострении хронического сальпингоофорита, регистрируется соответственно — перепроизводство провоспалительного фактора некроза опухоли альфа, активных циркулирующих иммунных комплексов, Ig М и — эозинофилия, активированный синтез тяжелых иммунных глобулинов и провоспалительного интерлейкина 6.

Так же был документирован феномен модификации набора ключевых лабораторных маркеров при комбинации нескольких гнойно-воспалительных процессов. Так, при ОХСО, осложненной хроническим циститом состав ФРИС — Э_3^+ IgM_3^+ ИЛ6_3^+ поменялся — на Тр_2^- НКр_2^+ МСМ_3^+ , — хроническим пиелонефритом — на Т_3^- В_3^+ ФЧ_2^- , — бактериальным вагинозом — на Тх_2^- ЦИК_3^+ Так_3^+ , — цервицитом — на IgG_2^+ НКц_2^+ IgM_2^+ , — эндометритом — на Т_2^- НКТ_3^+ IgA_3^+

Таким образом использование формализованных математических методов для анализа итогов лабораторного обследования больных, страдающих 15 вариантами гнойно-воспалительных заболеваний: общих, сгруппированных по методам исследования, детализированных по звеньям иммунитета и сигнальных тестов по-

является возможность охарактеризовать особенности иммунного реагирования в зависимости от вида, стадии патологического процесса, их комбинаций с выявлением значимых показателей с формализацией в диагностические формулы.

15.3 Влияние дифференцированной иммунотерапии на клинично-лабораторный статус больных с гнойно-воспалительными заболеваниями в формализованной оценке

Стратегической задачей проведенных исследований было повышение клинично-лабораторной эффективности традиционного лечения гнойно-воспалительных заболеваний различного генеза за счет дополнительного назначения больными иммуномодуляторов и их комбинаций с выявлением механизмов действия и разработкой показаний для выбора оптимальных вариантов препаратов.

Дизайн исследований был однотипен. Больные с ОГП, ОХПН, ОХСО, см. выше, получали стандартное для каждой нозоформы традиционное лечение (Тт) и дополнительно — различные варианты иммуностимулирующих препаратов. Галавит (Г) — модулятор основных звеньев противомикробной защиты; тимоген (Т) — синтетический тимомиметик; полиоксидоний (П) — стимулятор фагоцитоза, естественных киллеров; суперлимф (С) — пептидный потенциатор местной резистентности; ликолипид (Л) — активатор поглотительной и метаболической способности нейтрофилов; деринат (Д) — интерферонотроп; ронколейкин (Р) — цитокин с иммуностимулирующими свойствами; их различные комбинации.

Методы обследования больных (К-клинические, Б-бактериологические, Г-гематологические, И-иммунологические) и анализа полученных результатов освещены выше, обобщены в нижеследующих таблицах и тексте.

В таблицах отображен итоговый рейтинг эффективности вариантов дифференцированной иммунотерапии ОГП, ОХПН, ОХСО в ранговой оценке.

С помощью формализованных подходов установлено, что одно традиционное лечение при всех ГВЗ неудовлетворительно устраняло иммунологические расстройства; частично — гематологические

при ОХПН и бактериологические — при ОХСО. Все остальные показатели больных были успешно скорректированы.

В тоже время дополнительное назначение пациентам иммунокорректоров и их комбинаций реализовало некий общий тренд достоверного повышения результативности действия комплексной терапии на лабораторно-клинические параметры, но различной выраженности.

Таблица 48

*Рейтинг эффективности дифференцированной иммунотерапии
ОГП в ранговой оценке через 2—3 недели*

Леч	Показатели								Анализ		
	Клиническ.		Бактериол.		Гематол.		Иммунол.		К.С. ранги	Σ/эф. ранги	% норм.
	М	Н	М	Н	М	Н	М	Н			
Фон	-	39/2	-	33/2	-	50/2	-	29/3			38
Тт	100/1	77/1	67/1	59/2	67/1	71/1	25/3	29/3	3/4	17/V	59*
+Г	100/1	89/1	67/1	90/1	100/1	88/1	25/3	67/1	5/3	13/IV	84***
+Р	100/1	78/1	67/1	83/2	100/1	88/1	33/2	71/1	5/3	12/III	80***
+Л	100/1	84/1	67/1	70/1	100/1	88/1	38/2	71/1	6/2	11/II	78***
+К	100/1	95/1	67/1	87/1	100/1	94/1	38/2	67/1	8/1	10/I	86***

Обозначения: М — мобильность, Н — нормализация, числитель — % достоверно измененных параметров от исходного или нормативного уровней, знаменатель — 1 — значительный (>66 %), 2 — средний (33—66 %), 3 — несущественный (<33 %) ранги отличий; КС — корреляционные связи; Σ/эф — сумма рангов и снижающаяся эффективность лечения (I—V), % норм. — процент нормализации параметров; * достоверность отличий при $P < 0,05$ от уровня нормы, ** — традиционного лечения.

Интегральная оценка позволила определить итоговый рейтинг снижающейся лабораторно-клинической эффективности дифференцированной иммунотерапии. Так, при ОГП наивысшую результативность реализовала комбинация Р с Л; далее — Л, Р, Г; при ОХПН — сочетание С с Д, один Г; затем — Д и С; при ОХСО — П, Т, Г, против композиции Т с П. Активность одного традиционного лечения во всех случаях оказалась более низкой.

Таблица 49

Рейтинг эффективности дифференцированной иммунотерапии
ОХПН в ранговой оценке через 2—3 недели

Леч	Показатели										Анализ		
	Клин.		Бакт.		Гемат.		Иммун.		Биохим.		КС	Σ/эф	% норм.
	М	Н	М	Н	М	Н	М	Н	М	Н			
Фон		52/2		43/2		59/2		29/3		53/2			47
Тт	100/1	84/1	100/1	81/1	17/3	65/2	21/3	29/3	40/2	62/2	3/4	23/IV	64*
+Г	100/1	92/1	100/1	100/1	100/1	83/1	33/2	67/1	80/1	83/1	9/1	12/I	85***
+Д	100/1	93/1	100/1	100/1	83/1	83/1	33/2	71/1	80/1	85/1	6/3	14/II	86***
+С	100/1	82/1	100/1	97/1	83/1	77/1	29/3	50/2	40/2	80/1	6/3	16/III	77*
+К	100/1	97/1	100/1	100/1	100/1	86/1	50/2	67/1	100/1	87/1	9/1	12/I	87***

Обозначения: см. выше.

Таблица 50

Рейтинг эффективности дифференцированной иммунотерапии
ОХСО в ранговой оценке через 2—3 недели

Леч	Показатели								Анализ		
	Клиническ.		Бактериол.		Гематол.		Иммунол.		К.С. ранги	Σ/эф. ранги	% норм.
	М	Н	М	Н	М	Н	М	Н			
Фон	-	18/3	-	51/2	-	49/2	-	33/2	5/3		38
Тт	83/1	72/2	0/3	56/2	50/2	61/2	13/3	25/3	5/3	20/III	55*
+Г	100/1	93/1	67/1	75/1	67/1	70/1	42/2	58/2	5/3	13/I	74***
+Т	84/1	86/1	67/1	72/2	67/1	70/1	25/3	50/2	7/2	13/I	70*
+П	83/1	91/1	33/2	65/2	100/1	78/1	33/2	63/2	8/1	13/I	74***
+К	100/1	93/1	100/1	83/1	100/1	85/1	29/3	63/2	5/3	14/II	81***

Обозначения: см. выше.

Отдельного обсуждения требуют итоги оценки средней нормализации параметров в%. Так, все виды неиммунотропного традиционного лечения у больных с ОГП, ОХПН, ОХСО обусловили позитивный эффект от исходного уровня — 38—47—38 % до 59—64—55 %.

При этом у пациентов с ОГП относительного традиционного лечения было показано достоверное преимущество галавита — 84 %, ронколейкина — 80 %, ликопида — 78 %, Р + Л — 86 %. При ОХПН — галавита — 85 %, дерината — 86 %, С + Д — 87 %, но не суперлимфа — 77 %. При ОХСО — галавита — 74 %, полиоксидония — 74 %, П + Т — 81 %, не тимогена — 70 %.

Дополнительную информацию дает анализ сигнальных мишеней в иммунной системе отдельных видов лечения больных, отображенные в типовых формулах (ФМИ) (таблица 9).

Так, при ОГП ключевое действие традиционного лечения распределилось на показатели трех звеньев иммунитета, в случае дополнительного назначения ронколейкина — на два Т и один В-зависимый параметр, ликопида — фагоцитарные тесты и цитокин, галавита — ИЛ 4, ФНО и Ма-клетки, комбинации препаратов — метаболизм нейтрофилов и субпопуляции Т-клеток.

У больных ОХПН наблюдалось преимущественное влияние традиционного лечения на 1 клеточный, 2 гуморальных показателя, под влиянием суперлимфа оно сменилось на два Т-и один В-зависимый тесты; дерината — на фагоцитоз и Тр; галавита — на ФП, ИЛ 4, Тр; сочетания корректоров — на Тх, Тр и ЦИК.

У пациенток с ОХСО наборы опорных показателей оказались зависимыми от проводимого лечения: от двух субпопуляций Т-лимфоцитов и IgM — традиционное лечение, до — других субклонов Т-клеток и НК — + тимоген или до — Тр, фагоцитарных реакций — + полиоксидоний, или до — ФЧ, ИЛ 4, НКт — + галавит, или до — Тх, НСтак и МСМ — + комплекс препаратов.

Приведенные данные демонстрируют смену механизма действия корректоров — достижения нового качества в зависимости от патогенеза гнойно-воспалительных заболеваний и комбинаций иммуотропных препаратов.

Для этого имеются следующие доказательства:

— вариации ключевого состава ФМИ при комбинации корректоров с традиционным лечением, относительно одних базовых лекарственных средств;

— смена точек приложения в иммунной системе сочетания модуляторов — Р+Л, С+Д, Т+П относительно моно воздействий;

— принципиально иной набор опорных параметров в ФМИ комбинации галавита с традиционным лечением при ГВЗ различного генеза — ОГП — ИЛ 4^+ ₃ФНО $^-$ ₃Ма $^+$ ₃, ОХПН — ФП $^+$ ₃ИЛ 4^+ ₃Тр $^-$ ₃, ОХСО — ФЧ $^+$ ₃ИЛ 4^+ ₃НКТ $^+$ ₃ — и расчетных мишеней того же препарата, независимых от традиционного лечения отдельных нозоформ ГВЗ (ФМИсоб) — при ОГП — ФНО $^-$ ₃Ма $^-$ ₃ИгМ $^+$ ₂; при ОХПН — ИЛ 4^+ ₃ФП $^+$ ₃Тр $^+$ ₃; при ОХСО — НКТ $^+$ ₃ЦИК $^-$ ₃ИгМ $^-$ ₃.

Таблица 51

Сигнальные мишени в лимфоидной системе дифференцированной иммунотерапии ГВЗ различного генеза

Лечение	ФМИ	ФРИСит
Обострение глубокой пиодермии		
Т	В $^+$ ₃ Тц $^+$ ₃ НСТсп $^-$ ₃	ИЛ8 $^+$ ₃ НКц $^-$ ₃ Ма $^-$ ₃
+Р	Так $^+$ ₃ ИгG $^-$ ₃ Т $^+$ ₃	ИгM $^-$ ₃ ЦИК $^-$ ₂ Так $^+$ ₂
+Л	ФП $^+$ ₃ НСТак $^+$ ₃ ИЛ6 $^-$ ₃	Тр $^+$ ₃ ИгA $^-$ ₃ Тц $^-$ ₂
+Г	ИЛ4 $^+$ ₃ ФНО $^-$ ₃ Ма $^+$ ₃	ИЛ6 $^-$ ₃ НСТсп $^-$ ₃ ИЛ4 $^+$ ₃
+Р+Л	НСТсп $^+$ ₃ Тц $^+$ ₃ Тх $^+$ ₃	Нку $^-$ ₃ ИгG $^+$ ₃ ИЛ4 $^+$ ₃
Обострение хронического пиелонефрита		
Т	Т $^+$ ₃ ИгA $^+$ ₃ ЦИК $^-$ ₂	НКц $^-$ ₃ ИгM $^-$ ₃ ФНО $^-$ ₂
+С	Тр $^-$ ₃ В $^+$ ₃ Тц $^+$ ₃	Тр $^-$ ₃ ИгM $^-$ ₃ НКТ $^-$ ₃
+Д	НСТсп $^-$ ₃ ФЧ $^-$ ₃ НКр $^-$ ₃	Т $^-$ ₂ ФП $^-$ ₃ ИгG $^-$ ₃
+Г	ФП $^+$ ₃ ИЛ4 $^+$ ₃ Тр $^-$ ₂	ФП $^+$ ₃ ИЛ4 $^+$ ₃ Тр $^+$ ₃
+С+Д	Тх $^+$ ₃ Тр $^+$ ₃ ЦИК $^-$ ₃	В $^+$ ₃ ФП $^-$ ₃ Тц $^-$ ₃
Обострение хронического сальпингоофорита		
Т	Так $^-$ ₂ ИгM $^-$ ₂ Тх $^-$ ₂	ИЛ8 $^+$ ₃ НКц $^-$ ₃ Ма $^-$ ₃
+Г	Тх $^+$ ₃ Тц $^+$ ₃ НКр $^+$ ₃	ИгM $^-$ ₃ ЦИК $^-$ ₂ Так $^+$ ₂
+П	Тр $^+$ ₃ НСТсп $^+$ ₃ ФЧ $^+$ ₃	Тр $^+$ ₃ ИгA $^-$ ₃ Тц $^-$ ₂
+Г	ФЧ $^+$ ₃ ИЛ4 $^+$ ₃ НКТ $^+$ ₃	ФНО $^-$ ₃ В $^+$ ₃ ФП $^-$ ₃
+Г+П	Тх $^+$ ₃ НСТак $^+$ ₃ МСМ $^-$ ₃	НКц $^-$ ₃ ИгG $^+$ ₃ ИЛ4 $^+$ ₃

Дополнительная информация получена при сопоставлении выраженности клинического, рутинного лабораторного, иммунотроп-

ного эффектов дифференцированной терапии трех видов ГВЗ, а также анализа состава диагностически значимых слагаемых исходной и итоговой ФРИС после воздействий.

Показано, что практически все изученные варианты лечения гнойно-воспалительных заболеваний, с одной стороны, обуславливают безусловное достижение клинической ремиссии; с другой, при дополнительном использовании иммунотерапии наблюдается преимущественная коррекция лабораторных параметров, зависящая от вида препаратов; с третьей, под влиянием модуляции формируется тенденция к нормализации и итоговой стимуляции иммунологической реактивности пациентов, что сопровождается сменой ключевого механизма патологии. Например, если до лечения у больных ОХПН сигнальным было накопление В клеток, молекул средней массы и Т-цитотоксических лимфоцитов, то после иммунотерапии с галавитом произошла активация поглотительной активности фагоцитов, стимуляция уровня противовоспалительных ИЛ 4 и числа Т-регуляторов.

*Определение дополнительных
лабораторных показаний для выбора
оптимальных иммуномодуляторов*

Предлагается использование кроме существующих подходов, метода определения дополнительных лабораторных показателей для выбора оптимальных вариантов иммунотерапии. Для этого проводится инверсионный анализ состава рассчитанных ФМИ отдельных видов комплексного лечения больных. Например, поскольку основными мишенями в иммунной системе комбинации традиционного лечения обострения глубокой пиодермии с ронколейкином оказались — накопление третьей степени Т-активных лимфоцитов, значительное снижение концентрации IgG с избыточным содержанием Т-клеток, то уменьшение у пациента — кандидата на иммунотерапию, уровня Так, избыток IgG и падение числа Т являются лабораторными показаниями для назначения модулятора ронколейкина. Расчет степени изменений относительно референсных значений определяет критические цифровые значения опорных параметров, см. таблицу 52.

*Дополнительные лабораторные показания для выбора
дифференцированной иммунотерапии ГВЗ*

Нозоформа	Рекомендуемое лечение	Критические значения опорных показателей
ОГП	Т	В <0,2*10 ⁹ л, Тц <0,14*10 ⁹ л, НСТсп <2,9 УЕ
	+Р	Так <0,04*10 ⁹ л, Т <0,5*10 ⁹ л, IgG >18,0 г/л
	+Л	ФП <24,3 %, НСТак <7,5 %, ИЛ6 <пкг / мл
	+Г	ИЛ-4 <5,5пкг / мл, ФНО >0,32 пкг / мл, Ма >0,14*10 ⁹ л
	+Р+Л	В <0,2*10 ⁹ л, Тц <0,14*10 ⁹ л, НСТсп <2,9 %
ОХПН	Т	Т <0,5*10 ⁹ л, IgA <0,5г/л, ЦИК >45,9 УЕ
	+С	НКр <0,11*10 ⁹ л, НКт <0,18*10 ⁹ л, ИЛ4 <6,6 пкг / мл
	+Д	Т <0,03*10 ⁹ л, Тц <0,14*10 ⁹ л, В >0,6*10 ⁹ л
	+Г	ФП <24,3 %, ИЛ4 <6,6 пкг / мл, Тр <0,19*10 ⁹ л
	+С+Д	Тх <0,38*10 ⁹ л, Тр <0,03*10 ⁹ л, ЦИК < 45,9 УЕ
ОХСО	Т	Так >0,2*10 ⁹ л, Тх >1,82*10 ⁹ л, IgM <0,6 г/л
	+Т	Тх <0,38*10 ⁹ л, Тц <0,14*10 ⁹ л, НКр <0,11*10 ⁹ л
	+П	Тр <0,03*10 ⁹ л, НСТсп <2,9 %, ФЧ <2,4 мт
	+Г	ФЧ <2,4 мт, ИЛ4 <6,6 пкг / мл, НКт <0,18*10 ⁹ л
	+Т+П	Тх <0,38*10 ⁹ л, НСТсп <2,9 %, МСМ >9,1 УЕ

*Клинико-лабораторная эффективность
дифференцированного лечения ГВЗ
различного генеза через 3—4 месяца*

При оценке эффективности традиционного и комплексного, с галавитом, лечения ОГП, ОХПН, ОХСО установлено, что в контрольных группах больных частота формирования иммунопатологического инфекционного синдрома (35,3—50,0—45,9 %) оказалась достоверно, при $P < 0,05$, большей, чем у больных, получавших в остром периоде заболеваний модулятор галавит (15,8—27,8—23,5 %). При этом риск формирования клинико-гемато-бактериологических маркеров воспаления, соответственно — 5,9—40,0 и 0,0—35,0 % проявил тенденцию к снижению под влиянием модулятора — 0,0—11,1 и 0,0—17,6 %.

Заключение

Необходимо признать, что поступательное развитие клинической иммунологии в последние десятилетия существенно замедлилось, что привело не только к снижению результативности этого научного направления, но и посеяло некие сомнения в его перспективах. В основе этого лежит несколько причин.

Во-первых, необходимо признать определенную относительность диагностической и лечебной методологии клинической иммунологии. И действительно, иммунологические реакции, часто оцениваются неспецифическими методами. При этом, в общем пуле доля специфических популяций иммунокомпетентных клеток, гамма глобулинов составляет не более 1—2 %, а общее количество циркулирующих лимфоцитов около 10 %, что, однако, позволяет диагностировать типовые изменения реактивности у больных при конкретных заболеваниях. При этом, прирост числа Т-лимфоцитов на 50 % обуславливает накопление этих клеток в кровяном русле на десятки миллионов. К этому следует добавить то, что большинство иммунокорректоров, реализуют общее воздействие на организм и, тем не менее, обуславливают выздоровление при этиологических неконкретных заболеваниях (ОРВИ) и др., т. е. итоговую коррекцию специфической иммунопатологии.

Во-вторых, существует ряд трактовочных проблем. Например, оценка содержания Ig несет элемент неопределенности, поскольку концентрация белков зависит: от синтеза антител на антигенный индуктор; митогенного эффекта микрофлоры; состояния детоксицирующей функции печени. Трактовка изменений иммунограмм в процессе лечения пациентов так же достаточно сложна и неоднозначна. Например, при наличии воспаления количество, циркулирующих Т-лимфоцитов может снижаться за счет миграции в патологический очаг, обуславливая физиологический дефицит клеток. Нарушения иммунной функции какого-либо уровня *in vitro* не обязательно говорит о том, что здесь локализовано повреждение. Так, нарушение лейкопозза в костном мозге может быть связано с панмиелофтизом, синтезом антител против клеток. Дефекты тимуса

приводят к неполноценному созреванию Т-клеток, снижению выраженности клеточных и вторично — гуморальных реакций. Причиной иммунодефицита может быть нарушение антигенпредставляющей функции фагоцитов, отсутствие HLA — антигенов на лимфоцитах и т. д. Обнаружение какого-либо иммунного дефекта в тестах *in vitro* не обязательно отражает наличие этого дефекта в организме и наоборот. Например, низкий уровень антител может зависеть от их связывания с микробами, высокий — при выздоровлении.

В-третьих, бурное развитие доказательной медицины привело к созданию и внедрению в научную и практическую деятельность множества новых технологий, лабораторных методов, приемов, способов оценки иммунопатологических и других процессов, с достаточно проблематичной адекватной трактовкой и обобщением базы данных, иногда насчитывающей многие десятки тестов обследования больных. Математический аналитический аппарат в ряде случаев является несовершенным.

В-четвертых, на фармацевтический рынок выброшены сотни, так называемых, адьювантов, иммуностимуляторов, иммунокорректоров, иммуномодуляторов, адаптогенов, пищевых добавок, низко-иммуногенных вакцин, травяных, минеральных наборов, витаминных комплексов, сорбентов, диет, приборов с неизвестными физическими характеристиками. Рекомендации для применения указанных воздействий весьма расплывчаты, неконкретны, в ряде случаев непрофессиональны, но в ряде случаев разрушительны при массовом тиражировании.

В-пятых, имеются свои сложности в создании единой идеологии оценки нормы и патологии; оценочных критериев; фундаментальных проблем естественной резистентности, тахифилаксии, врожденного, видового, приобретенного, системного, регионального, нестерильного иммунитета. Нет особой ясности в соотношении аллергии и иммунитета, специфических и неспецифических, стимулирующих и супрессирующих, системных и региональных механизмов при развитии заболеваний, проведении адресной иммунотерапии.

Анализ литературных данных и использование разработанных методических подходов трактовки клинико-лабораторных по-

казателей, полученных от обследования нескольких тысяч больных: расчета степени и вектора нарушений величин лабораторных параметров; частотного, результирующего частотного анализов, определяющих риск формирования патологии отдельных тестов заданного уровня в популяции больных; определения и формализации в виде формул сигнальных показателей клинико-лабораторных расстройств, мишеней действия вариантов иммунотерапии; интегральной количественной рейтинговой оценки сгруппированных клинико-лабораторных показателей; инверсионного метода, позволяющего упростить отбор эффективных препаратов; создания и утверждения серии программ для ЭВМ (электронный помощник врача), облегчающих трактовку и выбор профильных корректоров по диагнозу и иммунограмме пациента (А. М. Земсков и соавт., 1999, 2003, 2008, 2013, 2016, 2017, 2018) позволило сделать ряд обобщений.

1. Аллергия, как крайняя степень выраженности иммунологических реакций, несет защитный и патогенный потенциалы, при одновременном формировании с иммунодефицитом является преобладающей и в тоже время его усугубляет, модифицирует и снижает эффективность иммунотерапии.

2. В основе защиты от внутренней и внешней антигенной интервенции лежат неспецифические и специфические механизмы: естественная гуморальная, клеточная, тканевая, рефлекторная резистентность; неспецифический врожденный и специфический адаптивный неоиммунитет.

3. При любых патологических процессах иммунная система развивает полярные (в сторону стимуляции и супрессии) реакции. На уровне нозоформ они провоцируют развитие иммунозависимых (аллергические, первичные, вторичные дефициты, аутоагрессивные, иммунокомплексные) болезни. При иммуноассоциированных (гнойные инфекции мягких тканей, бронхолегочная патология, цереброваскулярные поражения и др.) заболеваниях супрессия и стимуляция реактивности является сопутствующим механизмом нарушения гомеостаза, зависимым от изученных параметров, звеньев иммунной системы, доз антигенов, исходного состояния защитных функций, фаз иммунного ответа и др.

4. Основными механизмами сохранения / восстановления гомеостаза, в том числе иммунологического, являются процессы деградации чужеродного материала и интеграции функций иммунной системы за счет формирования внутри-, меж- и внесистемных ассоциаций клинико-лабораторных показателей. При этом продукты разрушения мишеней (эндотоксины, нуклеиновые кислоты, острофазовые белки и др.), с одной стороны, индуцируют иммунопатологические осложнения, с другой — активируют иммунологическую реактивность. В ряде случаев это происходит поэтапно — на уровне регионально-го, далее субсистемного, системного и наконец, общеорганизменного иммунитета, за счет интеграции регулирующих систем.

5. При нарушении гомеостаза организма, с одной стороны, наблюдается высокая изменчивость гемато-иммуно-метаболических, бактериологических, клинических, иных процессов, зависимых от патогенеза, локализации, тяжести, комбинации заболеваний, свойств возбудителей при инфекциях, наличия лабораторных маркеров, прочих причин; с другой развивается единая синхронизация функций регулирующих систем — иммунной, эндокринной, центральной нервной; с третьей — окислительный стресс — диспропорция продуктов свободно-радикального окисления липидов, белков с ферментативными и неферментативными механизмами антиоксидантной системы; с четвертой — метаболический синдром, как фактор отягощения вариаций углеводного, липидного, цитокинового обменов, иммуно-эндокринологического статуса.

6. Все иммунные реакции находятся под контролем генов систем HLA, ABO, резусфактора, белковых систем крови — гаптоглобинов, фосфорилаз и др., проявляющих функции супергенов одновременно регулирующих иммунную реактивность, вакцинальный иммунитет, заболеваемость, ее исходы, эффекты коррекции и др.

7. Иммунотропные препараты (вакцины, анатоксины, сыворотки, иммуноглобулины, депрессоры, цитостатики, кортикостероиды, иммуномодуляторы, адьюванты, интерфероны, интерфероногены, адаптогены и др.), как любые лекарственные средства обладают показаниями, противопоказаниями, побочными эффектами, имеют баланс позитивных и негативных эффектов; при этом индуцируют следующие феномены:

- общеорганизменного действия;
- иммуномодуляции — снижение исходно увеличенных, стимуляцию — заниженных параметров;
- изменения паспортной активности лечебных модуляторов исходным характером иммунных нарушений;
- смены мишеней корректоров, в зависимости от патогенеза, локализации, стадии, комбинации, аллергизации заболеваний, характера иммунопатологии, генетических маркеров крови;
- паутины — влияния на корреляционные связи клинико-лабораторных показателей;
- маятника — изменение баланса стимулированных и супрессированных иммунных реакций;
- сохранения профильности действия при однотипных иммунных нарушениях;
- снижения вариабельности иммуно-лабораторных расстройств;
- сложения иммуотропных эффектов традиционного лечения, его комбинации с корректором, самого модулятора.

Концепция «Механизмы регуляции и адресной коррекции иммунологических расстройств»

Основная функция иммунной системы, реализующая элиминацию чужого, подвержена внутренней и внешней регуляции; может обусловить иммуно-патологические феномены и заболевания; реализуется различными механизмами; основана на определенных принципах; может быть подвержена направленной коррекции.

Регуляция. Существует: **внутренняя** (острофазовые белки, низкомолекулярные нуклеиновые кислоты, тимусные, миелопептиды, цитокины, продукты деградации иммунных глобулинов, гормоны, циклические нуклеотиды, метаболические процессы, генетические факторы и др.) и **внешняя** (биологические ритмы, экологические факторы, микроокружение, кровопускания, клинические особенности заболеваний — локализация, стадия, патогенез, этиология, комбинации, аллергизация, аутоиммунные осложнения, лечение и пр.) регуляция функции иммунной системы, (А. М. Земсков и соавт., 2013, 2016, 2017).

Иммунотропные феномены и заболевания. По вектору действия феномены разделяются на — **супрессивные** (дефициты), **стимулирующие** (нормальный иммунный ответ, аллергия, аутоагрессия). Соответственно патологическим феноменам могут формироваться **иммунозависимые и иммуноассоциированные заболевания**. К первым относятся — первичные дефициты, СПИД, злокачественные, лимфопролиферативные, аллергические, аутоиммунные, иммунокомплексные, ко вторым — процессы с сопутствующими иммунодефицитными, аутоагрессивными и аллергическими реакциями.

Иммунологические механизмы реализуются на принципах альтернативности: защиты и патогенности; неспецифичности и специфичности; эффекторности и запоминания; гиперчувствительности и недостаточности; стимуляции и супрессии; региональности и системности; деградации и интеграции.

Принципы функционирования иммунной системы основаны на преломлении к биологии законов диалектики — перехода количества в качество, единства и борьбы противоположностей, отрицание отрицания, (П. Ф. Здродовский, 1963).

«**Закон силы** — чем больше доза антигена, тем выше титр антител и больше эффекторных клеток. На сверхбольшие дозы антигена индуцируется иммунологическая толерантность.

Закон конкуренции антигенов — при введении нескольких антигенов иммунный ответ возникает только на оптимальное раздражение. Например, на вакцину АКДС удовлетворительный ответ на коклюшный, дифтерийный, столбнячный анатоксины выявляется у 50—60 % детей, слабый или отрицательный — у 35—40 %, аллергический — у 3—5 %.

Закон интервалов — оптимальные интервалы между повторными инъекциям антигенов должны составлять не менее 3—4 недель, а лучше месяцев.

Закон суммации раздражений — чем больше инъекций, тем выше титры антител. Хотя «дробная иммунизация» может полностью разрушить вакцинные или иммуноглобулиновые препараты».

Указанные законы уточнены более современными представлениями о принципах функционирования иммунной системы.

Принцип локального эффекторного действия. Основной функцией иммунной системы является воспаление, локализация внедрившегося патогена на месте к которому стекаются лейкоциты разных типов, где последовательно включаются все элементы клеточно-гуморальных реакций.

Принцип каскадного действия (цепная реакция). Небольшое количество специфических компонентов запускают основную массу неспецифических механизмов иммунных реакций.

Принципы быстроты и сбалансированности развития и торможения иммунных реакций. Развитие иммунного ответа обеспечивается выходом из депо соответствующих клеток с быстрым транспортом к месту внедрения патогена. После уничтожения объекта эффекторные клетки гибнут и иммунная система переключается на режим спокойного функционирования.

Принцип возрастания эффективности и приобретения опыта (иммунологическая память). Образовавшиеся специфические лимфоциты к данному антигену после разрушения последнего гибнут. Часть этих лимфоцитов становятся долгоживущими и при повторном контакте с антигеном обеспечивают ускоренный и усиленный иммунный ответ.

Принцип избыточности механизмов защиты (многократное дублирование функции компонентами иммунной системы).

Соотношение неспецифических и специфических механизмов антиинфекционной резистентности. В естественных условиях постулируется 3 уровня формирования антиинфекционной резистентности, которые в цифровом виде отображаются как 2:1 — два неспецифических и один специфический. Первый обусловлен доиммунологическими механизмами, который дополняется антигенориентированным специфическим иммунным ответом, представляющим второй специфический уровень реагирования, подверженный неспецифическому регулированию, что является третьим неспецифическим уровнем коррекции. **Адресная иммунокоррекция.** При введении больным иммуномодуляторов также реализуются 3 уровня последовательного реагирования:

— оперативная неспецифическая мобилизация естественной резистентности;

— неспецифическая стимуляция специфического иммунного ответа;

— последующее его торможение за счет специфических супрессирующих механизмов, (А. М. Земсков и соавт., 2017).

Основным принципом эффективной иммунотерапии является адресное воспроизводство естественных физиологических регуляторных механизмов. Показания для назначения **моноиммунотерапии (ИТ)** (один препарат): истощение, ожирение, пожилой возраст, неэффективность традиционного лечения в течение месяца, иммунодефицит 2—3 степени по 1—2 показателям, атипичные температурные реакции; **комбинированной ИТ** (препараты различного механизма действия) — продолжительность заболевания более 3 мес, осложнения, безуспешная моно ИТ в течение месяца, разно-направленные, 2—3 степени иммунологические расстройства; **альтернативной ИТ** (сочетание иммунодепрессоров и стимуляторов) — наличие аутоиммунного заболевания, 2—3 степень увеличения параметров, высокие титры аутоантител; **комплексная ИТ** (композиция метаболитов и модуляторов) — одновременное изменение метаболических и иммунологических характеристик больных, (А. М. Земсков и соавт., 2013).

Литература

1. *Афанасьев С. С.* Антитела против энтеропатогенных бактерий, лизоцим и β лизины, стимулированные сапрофитами. Дис. канд.мед.наук, Воронеж, 1970.

2. *Борисов Л. Б.* Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. Учебник, МИА, 2005, 736 с.

3. *Боярова Л. В., Елизарова Н. А., Ханькова СМ.Г.* Антигены системы HLA, ABO и резус-фактор у здоровых лиц и больных геморрагическими болезнями / Геморрагические болезни: сб. тр. — Куйбышев, 1992, с. 74.

4. *Бугрым Н. В.* Особенности клеточного и гуморального иммунитета новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию. Дис. канд. мед. наук, Воронеж, 2011. 174 с.

5. *Васильева Л. В.* Клинико-генетические ассоциации у больных неспецифическими заболеваниями легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., ВГМИ, 1992.

6. *Дроздова Л. А.* Сезонные изменения содержания гормонов и гуморальных факторов неспецифической резистентности в крови доноров разных изогенорупп: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.А.Дроздова. — Киев, 1989.

7. *Емцев В. Т.* Микробиология: учебник / В. Т. Емцев, Е. Н. Мишустин. — М.: Юрайт, 2012. — 446 с.

8. *Зарецкая Ю. М., Хамаганова Е. Г., Габарев В. А.* Иммунология и иммуногенетика человека. М.: Триада, 2002. — 138 с.

9. *Земсков А. М., Земсков В. М.* Дополнительные аспекты оценки иммунного статуса. Клиническая лабораторная диагностика. 1994. № 5. С.91—98.

10. *Земсков А. М., Земсков В. М., Сергеев Ю. В.* 1000 формул клинической иммунологии. М., Медицина для всех, 2003, 332 с.

11. *Земсков А. М., Земсков В. М., Коротких И. Н.* и соавт. Иммунные расстройства и их коррекция при гнойно-воспалительных процессах. Триада-Х, 2007, 159 с.

12. *Земсков А. М., Земсков В. М., Есауленко И. Э.* Новые принципы оценки и коррекции иммунологических расстройств. «Триада-Х, 2008, 336 с.

13. *Земсков А. М., Земсков В. М., Золотодов В. И., Земскова В. А.* Неортодоксальная клиническая иммунология. 2013. М.: Триада-Х, 221 с.

14. *Земсков А. М., Земскова В. А., Попов В. И., Караулов А. В., Конопля А. И.* Иммунология. Научная книга. 2013. 591 с.

15. *Земсков А. М., Земсков В. М., Земскова В. А.* Настольная книга клинического иммунолога «Теоретически, практические и прикладные аспекты клинической иммунологии на современном этапе», Триада Х, 2015, 813 с.

16. *Земсков А. М., Есауленко И. Э., Земсков В. М.* Иммунология. Электронный учебник. Рекомендовано ФИРО, 2016, 127 а. л.

17. *Земсков А. М.* и соавт. Курс лекций по клинической иммунофизиологии. Учебник. ООО Издательство «Ритм», 2017. 1048 с.

18. *Земсков М. В., Журавлева Н. В.* Открытие. Явление ингибирования активности антител № 193, 1977.

19. *Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник / В. И. Покровский, С. Г. Пак, Н. И. Брико, 3-е изд., испр. и доп. 2013. — 1008 с.*

20. *Калинина Н. М., Кетлинский С. А., Оковитый С. В., Шулепин С. Н.* Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. Изд. Эксмо, 2008, 494 с

21. *Кишкун А. А.* Иммунологические исследования и методы диагностики инфекционных заболеваний в клинической практике. МИА, 2009. 711 с. 15.

22. *Климов Э. В.* Иммунологическая реабилитация и оптимизаций сульфидной бальнеотерапии больных атопическим дерматитом. Дис. ... канд.мед.наук. Казань, 1993.

23. *Новиков Д. К., Новиков П. Д.* Клиническая иммунопатология. Медицинская литература, 2009, 449 с.

24. *Луцкий М. А., Земсков А.К.М., Разуваева В. В.* Формирование окислительного стресса в патогенезе цереброваскулярных заболеваний и инсульта. Воронеж, 2016, 194 с.

25. *Петров Р. В., Хаитов Р. М.* Иммунология и вакцины нового поколения. — ГЭОТАР-Медиа, 2011, 317 с.

26. *Петров Р. В., Хаитов Р. М., Черешнев В. А.* Физиология иммунной системы: клеточные и молекулярно-биологические механизмы. / Специальный выпуск журнала «Вестник РФФИ, № 1, 2017. с. 96—119

27. Под редакцией *Зверева В. В., Хаитов Р. М.*, Вакцины и вакцинация. / М.: ГЭОТАР. 2014, 636 с.

28. Под редакцией *Земскова А. М., Земскова В. М., Черешнева В. А.* Энциклопедия иммунологии в 5 томах. Изд. «Триада-Х», 2013В, 1962 с.

29. Под редакцией *Л. А. Горячкиной, К. П. Кашкина.* Клиническая аллергология и иммунология. Руководство для практических врачей. Миклош, 2009, 429 с

30. *Романов В. А.* Антитела в γ -глобулинах человека. Дис ... канд. мед. наук, Воронеж, 1967

31. Руководство для врачей общеклинической практики по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии / Под общей редакцией *В. И. Покровского*, т. 1 и 2. — Москва, 2005, 517 с.

32. *Секунова А. Н.* Спектр антител в воловьих противолептоспирозных γ -глобулинах. Дис ... канд. мед. наук, Воронеж, 1969

33. *Сергеев Ю. В.* Иммунные механизмы патогенеза и обоснование дифференцированных подходов к иммунокорректирующему лечению и профилактике атопического дерматита. Автореф. дис. ... докт. мед. наук., Москва, 1990.

34. *Трутнев Б. Д.* Спектр антител в специфических лошадиных гамма-глобулинах. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. — Воронеж, 1969. — 18 с.

35. *Хаитов Р. М.* Иммунология. Норма и патология / *Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович.* — Москва: Медицина, 2010. — 762

36. *Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Ярилин А. А.* Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы. «ГЭОТАР-Медиа», 2009, 345 с.

37. Хаитов Р. М., Атауллаханов Р. И. Иммуноterapia. Руководство для врачей / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012, 669 с.

38. Эпидемиология : учебник: в 2 т. Т. 2 / Н. И. Брико [и др.] — М. : Медицинское информационное агентство, 2013. — 656 с.

39. Эпидемиология: учебник / Н. И. Брико, В. И. Покровский. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 368 с.

40. Эпидемиология инфекционных болезней: учебное пособие / Н. Д. Ющук [и др.]. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 496 с.

41. Черешнев В. А. Введение в задачи моделирования и управления динамикой ВИЧ-инфекции / В. А. Черешнев, Г. А. Бочаров, А. В. Ким [и др.]. — М. ; Ижевск : Институт компьютерных исследований, 2016. — 230 с.

Научное издание

Земсков Андрей Михайлович
Черешнев Валерий Александрович
Ревшвили Амиран Шотаевич
Земсков Владимир Михайлович
Попов Валерий Иванович
Земскова Вероника Андреевна

**ПРОБЛЕМЫ
КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ
XXI ВЕКА — II**

**ЕСТЕСТВЕННЫЕ И МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ
МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ
ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА**

Монография

Издание публикуется в авторской редакции

Подписано в печать 31.07.2018. Формат 60 × 84/16
Усл. печ. л. 16,74. Тираж 500 экз. Заказ 208

ООО Издательство «Научная книга»
г. Москва, ул. Большая Очаковская, 47а, стр. 1, к. 104