

УДК 615.37

DOI: 10.14427/jipai.2015.3.14

Общеорганизменные эффекты модуляторов иммунитета

А.М. Земсков¹, В.М. Земсков², В.А. Земскова¹, В.И. Золоедов¹¹ ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Россия² ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского», г. Москва, Россия

The whole organism effects of immunity modulators

A.M. Zemskov¹, V.M. Zemskov², V.A. Zemskova¹, V.I. Zolodov¹¹ Voronezh State Medical Academy named N.N. Burdenko, Ministry of Health of Russian Federation, Voronezh, Russia² FSBO «Institute of Surgery named A.V. Vishnevsky», Moscow, Russia

Аннотация

Авторами исследования при ретроспективном анализе опубликованных данных оценки иммунного статуса больных с более 40 нозологическими формами заболеваний и итогов текущего обследования более 350 лиц, страдающих гнойно-воспалительными заболеваниями различного генеза (глубокой пиодермии, обострения хронического пиелонефрита, обострения хронического сальпингофорита), получивших разновариантную иммунотерапию, установлены следующие результаты: - показана способность комбинаций модуляторов с базовым лечением дифференцированно влиять не только на иммунологические, но и на - метаболические, биохимические, гематологические, бактериологические и клинические показатели пациентов; - с помощью рангового метода удается интегрально охарактеризовать эффективность итогового общеорганизменного действия вариантов иммунотерапии больных и выстроить рейтинг активности лечения; расчет коэффициента диагностической ценности позволяет из совокупности изученных параметров отобрать ключевые и таким образом сформировать типовые формулы расстройств лабораторных показателей (ФРИС, ФБЭИ), мишенной корректоров (ФМИ) или «собственного» независимого от терапевтического сопровождения эффекта препарата (ФМИсоб.); анализ состава ФМИ и ФМИсоб. показал модификацию механизма действия одного модулятора - нуклеината натрия в зависимости от нозологических форм заболеваний, базового лечения, применения других иммунокорректоров.

Ключевые слова

Гнойно-воспалительные заболевания, иммунокоррекция, модуляторы, иммунный статус, ФРИС, ФМИ.

Summary

The authors of the study with a retrospective analysis of published data assessing the immune status of patients with more than 40 nozological forms of disease and the results of the current survey of more than 350 persons suffering from purulent-inflammatory diseases of various origins (deep pyoderma, exacerbation of chronic pyelonephritis, exacerbation of chronic salpingoophoritis) received different variants of immunotherapy, with the following results: - demonstrated the ability of someone combinations of modulators with basic treatment differentially affect not only the immunologic, but also on - metabolic, hematologic, bacteriological and clinical characteristics of patients; - using ranking method it is possible to characterize the effectiveness of the resulting integral action of the whole organism options immunotherapy patients and build activity rating of treatment; calculation of the diagnostic value of a set allows to select key parameters studied and thus form the typical formula of disorders in laboratory parameters (FDIS, FBEL), targets correctors (FSI) or "own" independent escort therapeutic effect of drugs (FSIsob.); analysis of the FSI and FSIsob., shows a modification of the mechanism of action of the modulator - sodium nucleinate depending on nozological forms of diseases, basic treatment, use of other immunomodulators.

Keywords

Pyo-inflammatory diseases, immunotherapy, modulators, immune status, FDIS, FSI.

Проблема назначения больным вспомогательного лечения – иммунотерапии, несмотря на высокую актуальность, не имеет однозначно установленных методических основ назначения и оценки эффективности. Постулированные Р.М. Хаитовым и соавт., [1], Р.М. Хаитовым [2] основные принципы проведения фармакологической коррекции – обязательное клинико-лабораторное обоснование и предварительная апробация эффективности препаратов, в ряде случаев, игнорируется практическими врачами и замещается произвольным выбором модулирующих воздействий на больных [3, 4]. К этому следует добавить, искусственное отнесение иммунотропов в некую особенную область клинической фармакологии, что является идеологически ошибочным, т.к. эти лекарственные средства, как, впрочем, и любые другие, реализуют не только адресное влияние на лимфоидную, но и на прочие системы организма в целом [5].

1. Метаболические эффекты иммуномодулирующих препаратов

Почти все иммунотропные препараты наделены определенным метаболическим действием, возможно, в ряде случаев он просто не изучен [5-8].

Метаболическое действие поли- и липополисахаридов выразилось в интенсификации синтеза белка, активации системы «аденилатциклаза – цАМФ», включения в клетки селезенки 3Н-тимидина (тест на интенсивность синтеза ДНК) и различных ферментных систем. Под влиянием продигозана достоверно стимулировалась активность гликолитических дегидрогеназ (цитоплазматическая альфа-ГФДГ и ЛДГ), возростала также активность ключевого фермента гексозомонофосфатного шунта (Г-6-ФДГ). Аналогичная закономерность обнаружена при исследовании характеристики СДГ, ГДГ, активности ферментов детоксикации NADH-NADPH диафораз, лизосомальных ферментов. К этому следует добавить способность препарата обуславливать нарастание образования простагландинов серии E, подавление синтеза и высвобождения лейкотриенов. В конечном итоге эти метаболические изменения способствуют снижению депрессивной активности Т-супрессоров, уменьшению тормозящего эффекта лейкотриенов. Общее действие продигозана на организм выразилось в мобилизации гормональной системы «гипофиз - кора надпочечников», лимфоидных клеток, макрофагов, плазмоцитов, синтезирующих иммунные глобулины. Кроме этого, наблюда-

ется нормализация проницаемости и тонуса кровеносных сосудов, предупреждение распада тканей, усиление рассасывания воспалительного экссудата, повышение фибринолитической активности сыворотки крови, повышение эффекта антибактериальной терапии. 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. Показана также активация рецепторов для IgG и C3 компонента комплемента у моноцитов и макрофагов. Мурамилдипептид оказался способным активировать различные лизосомальные ферменты, обуславливать повышение внутриклеточного цАМФ, простагландинов, стимулировать синтез 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 3Н - тимидина в лимфоидные и другие клетки, стимулировали образование аденилатциклазы, цАМФ. Метилурацил и пентоксил активировали холинэстеразу, образование белка и нуклеиновых кислот в культуре ткани. Тимусные производные, миелопептиды потенцировали синтез белка и нуклеиновых кислот в различных клетках. Первые дополнительно оказались мощными регуляторами липидного обмена, снижали содержание глюкозы в крови, нормализовывали показатели функции печени. В частности, 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. Из других изменений биохимических показателей крови Тактивин вызывал 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 повышение сниженного содержания креатинина и уменьшение - натрия. Оротат калия представляет собой калиевую соль урацил

-4- карбоновой (оротовой) кислоты. Оротовая кислота является исходным продуктом для биосинтеза уридинфосфата, входящего в состав нуклеиновых кислот. Этот препарат является предшественником пиримидиновых нуклеотидов, включается в пиримидины РНК и ДНК. Препарат усиливает синтез РНК и ДНК в тканях легких, желудка, печени и других органов. Таким образом, оротат калия оказывает активное анаболическое действие, особенно при нарушениях белкового обмена, сопровождающихся дефицитом оротовой кислоты [9]. Даже продукты метаболизма продуктов оротовой кислоты, например, уридин, обладают антидепрессивной активностью. Рибоксин необходим для синтеза АТФ и других макроэргических фосфатов. Препарат улучшает энергетическое обеспечение различных клеток, повышает потребление тканями кислорода, увеличивает окислительно-восстановительный потенциал. Достаточно действенными в этом плане оказались немедикаментозные воздействия. Так, плазмаферез обеспечил нормализацию в крови концентрации цистинового кислоты, треонина, цистина, β -аланина, β -аминоизомасляной кислоты, этаноламина, триптофана, 2- метилгистидина, аргинина, в моче - цистинового кислоты, таурина, серина, глютаминовой кислоты, пролина, аланина, тирозина, β -аланина, орнитина, аргинина. Обращает внимание, что изменение величин параметров происходило как в сторону уменьшения, так и увеличения. Применительно к плазмаферезу это ставит вопрос о механизме обнаруженной динамики. Так же это воздействие обусловило снижение уровня в крови фосфатазы, АСАТ, холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты, ЛДГ, и возрастание - общего билирубина и т.д., всего 8 показателей, в моче - креатинина, мочевой кислоты и альбумина.

Метаболические эффекты сочетания дифференцированной иммунокоррекции с базовой терапией отображены в таблице 1. Формулы биохимического эффекта иммунокоррекции (ФБЭИ) включали в разных вариантах 5 основных биохимических показателей, в основном, острофазовые белки. Однако маркерные показатели оказались переменными, зависимыми от ряда причин. Во-первых, характер патологии влиял на изменения биохимического статуса. Доказательством этого явились различия ФБЭИ после проведения базовой терапии у больных затяжной пневмонией, хроническим бронхитом, хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. Во-вторых, дополнение базового лечения иммунокорректорами в

свою очередь изменило лабораторный статус. В-третьих, одни и те же иммунокорректоры, назначенные больным с различными вариантами бронхолегочных заболеваний, по-разному влияли на биохимические показатели крови. Так, НН, получаемый больными хроническим бронхитом, обусловил преимущественное снижение уровня гексоз, сиаловых кислот, серомукоидов; у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом - соответственно ДФА, серомукоидов, сиаловых кислот, у страдающих бронхиальной астмой - серомукоидов, ДФА, сиаловых кислот. – В-четвертых, комбинация модуляторов также меняет характер воздействия на биохимический статус больных. Сочетание базового лечения с НН - Гекс- Сиал- с/м-, то же с Тп - с/м- Сиал- ГГ-, то же с комбинацией Тп и НН - с/м-Гекс- Сиал-. Как видно из представленных данных, падение концентрации гамма-глобулинов, обусловленное Тп, было утрачено при комбинации тимусного препарата с НН. Трудно объяснить причину этой закономерности. В-пятых, во всех случаях при использовании данных вариантов лечения изменения биохимических показателей были однонаправленными в сторону снижения исходно завышенных их значений (см. табл. 1).

У пациентов с кортикозависимой бронхиальной астмой в остром периоде заболевания наблюдается достоверное увеличение уровня альфа₁-, бета-, гамма-глобулинов, бета-липопротеидов, холестерина, АСАТ и АЛАТ. С ведущими маркерными показателями биохимических расстройств - бета-липопротеиды+ (гамма+, бета+, альфа₂-глобулины), холестерин+. Влияние иммунокорректоров обуславливает весьма переменную картину динамики биохимических показателей, зависимую от использованных средств. Действие на белковые фракции крови оказалось несущественным. Более выраженным было влияние на функциональные пробы печени и некоторые другие показатели. Так, совершенно однозначно снижались исходно завышенные холестерина и АСАТ при использовании Ти-5 и Ти-10 (5 и 10 инъекций тимогена), холестерин, АЛАТ и АСАТ- Мп и Ти-5+Мп. Общий характер действия половинной (Ти-5) и полной (Ти-10) доз тимогена был однотипным. Мп «обусловил» несколько иную динамику показателей, причем в сочетании с Ти-5 он ее «сохранил», изменив, таким образом, характер эффективности тимусного препарата. Формулы ведущих биохимических мишеней иммунокорректоров оказались следующими. Ти-5- АСАТ-Холестерин- альфа₂-глобулин⁺; Ти-10 - АСАТ-Холестерин-АЛАТ⁺; Мп - АЛАТ⁻ (АСАТ⁻,

Таблица 1. Формула биохимических эффектов иммунокорректоров (ФБЭИ) при различных заболеваниях

Заболевания	Лечение	ФБЭИ	Заболевания	Лечение	ФБЭИ
Затяжная пневмония	ТТ +НН	ДФА СМ Гекс Сиал СМ ДФА	Ревматизм с затяжно-вялым течением	ТТ	ГАльфа2 О.белок
				+НН	ГАСЛО Альфа2
Хронический бронхит	ТТ +Ти +НН +НН+Ти	Сиал СМ Г СМ Сиал Г Гекс Сиал СМ СМ Гекс Сиал	Ревматизм с тяжелым течением	+Д	Гальфа2 СМ
				+Г	ГАСЛО альфа2
				+ГГ	АльбГ Сиал
				+ГГ+Д	СМ Сиал Г
Хронический обструктивный бронхит	ТТ +НН +Г +Д	СМ Г ДФА ДФА СМ Сиал ДФА Г Сиал Г СМ ДФА	Ревматоидный артрит	+НН+ГГ	СиалГекс Альб
				ТТ	АСГАСЛО Г
				+Д	Г Альфа2 Сиал
				+НН	АСГГ О.белок
Бронхиальная астма	ТТ +НН +Г +Д	ДФА СМ Сиал СМ ДФА Сиал СМ ДФА Сиал		ТТ	ГексАльб Сиал
				+НН	Г СМ Гекс
				+Г	Г Сиал СМ
				+Д	

Обозначения: ТТ – традиционная терапия, Пр – преднизолон, НН – нуклеинат натрия, Г – гемодез, Д – декарис, Ти – тимоген, СМ – серомукоиды, Гекс – гексозы, ДФА – дифениламинная проба, О.белок – общий белок, Альфа2 – фракция альфа 2, АСЛО – антистрептолизин О, Альб – альбумины, Сиал – сиаловые кислоты, АСГ – антистрептогалактуронидаза. ФБЭИ – ключевые биохимические мишени действия иммуномодуляторов.

Холестерин) Билирубин; Ти-5+Мп - Холестерин Билирубин (АЛАТ, гамма-глобулин) [10, 11].

Метаболические эффекты и биологические феномены модулятора - нуклеината натрия [12, 13]. Влияние нуклеината натрия на метаболизм клеток оказалось весьма широким. В лимфоцитах селезенки стимулировались синтез РНК, ДНК, белка, накапливались АТФ и АДФ, активировались МАО, альфа-ГФДГ; в печени усиливался биосинтез митохондриальных, ядерных, цитоплазматических РНК, возростала активность триптофанпирролазы. В нормальных гранулоцитах увеличивалось потребление кислорода, уменьшалась скорость гликолиза. В клетках костного и головного мозга, в культурах опухолевых клеток активизировалось образование белков. В макрофагах нарастали гликолиз, окислительное фосфорилирование, катаболизм аминокислот, повышалась активность дегидрогеназ (СДГ), митохондриальной альфа-ГФДГ, ГДГ, бета-ОБДГ

(β-оксибутиратдегидрогеназа) и неспецифической эстеразы, увеличивалось количество белка и гликогена, повышалась экспрессия Fcγ-рецепторов и кислородный метаболизм. В тимусных клетках под влиянием дрожжевой РНК происходила ранняя активация ЛДГ, ответственной за интенсификацию гликолитических процессов, МДГ - маркера энергообеспечения, ГДГ, отражающей интенсивность обмена аминокислот. В печени активизировалась белковосинтетическая функция, снижались коллагенолитические процессы, тормозилось разрастание соединительной ткани. Изменение метаболизма клеток после введения нуклеината натрия сопровождалось и ультраструктурной перестройкой, затрагивающей гетерохроматин, ядрышки, митохондрии, микропиноцитозные вакуоли и другие органеллы. Можно допустить наличие у клеток рецепторного аппарата, воспринимающего воздействие отдельных нуклеотидов РНК/ДНК и включающего

какие-то общие метаболические и функциональные цепи. Установлено дифференцированное действие монорибонуклеотидов на известные рецепторы лимфоцитов. При этом наблюдалась принципиально иная динамика их экспрессии в зависимости от того, от каких больных брались в эксперимент лимфоциты и от того, какими рибонуклеотидами обрабатывались клетки. Так, при действии на рецепторы лимфоцитов здоровых людей установлено, что пуриновые нуклеотиды в большей степени наделены стимулирующим, а пиримидиновые - ингибирующим эффектами. Наибольшей активностью обладал АМФ, минимальной - ГМФ, высоко активной оказалось и сочетание комплементарных ГМФ+ЦМФ, менее - суммарный естественный препарат - нуклеинат натрия и комплекс четырех нуклеотидов. Наблюдалось подавление экспрессии рецепторов у незрелых предшественников В-клеток и их стимуляция - у предшественников Т-лимфоцитов. Минимальные изменения зарегистрированы со стороны лимфоцитов с хелперными и супрессорными функциями.

Подтверждением экспериментальных данных являются результаты клинических наблюдений. Так, применение препаратов РНК в лечении больных НВЗЛ, острой ревматической лихорадкой, ревматоидным артритом, гнойными инфекциями мягких тканей, секреторным и хроническим гнойным отитами, циррозами печени, язвенной болезнью, гломерулонефритом и пиелонефритом от уровня базовой для каждой нозоформы терапии обусловило нормализацию ряда биохимических параметров: сиаловых кислот, сермукоидов, СРБ, гаммаглобулинов, альфа1-альфа2-белковых фракций, гексоз, АСЛ-О, АСК, церулоплазмина, цАМФ в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, 17- ОКС в моче и т.д. [13]. У больных острой дизентерией обнаружено, что в наибольшей степени экспрессия рецепторов угнетались под влиянием пурина - АМФ, пиримидина - ЦМФ и их комбинаций. Действие всех мононуклеотидов и их сочетаний на Т-супрессоры было минимальным, лишь комбинация ГМФ+ЦМФ угнетала эту реакцию. ГМФ+УМФ достоверно стимулировали экспрессию рецепторов у В-лимфоцитов. Пока нет данных о том, как влияют эти изменения рецепторного аппарата на свойства лимфоцитов, но различные биологические эффекты мононуклеотидов доказаны. ЦМФ и УМФ в 9-19 раз стимулируют образование антителообразующих клеток, а АМФ - в 10 раз их снижает по сравнению с исходным уровнем. С другой стороны, АМФ - ингибировал антиген-

специфические реакции и повышал гиперчувствительность замедленного типа [14].

2. Ключевые мишени действия иммуномодуляторов

Одной из аксиом клинической иммунологии является представление о некоей фиксированности мишеней паспортного действия модуляторов [13, 14]. Использование метода вычленения трех ключевых параметров влияния на лимфоидную систему с помощью коэффициента диагностической значимости - формулы мишеней иммунокоррекции (ФМИ) [12, 15] показывает наличие иной закономерности, см. табл. 2.

Так, как следует из данных таблицы 2, у препарата низкомолекулярной дрожжевой РНК - нуклеината натрия при назначении на фоне дифференцированного базового лечения больным 42 нозологическими формами в числе мишеней значились - лейкоциты, лимфоциты, эозинофилы, Т-, В-клетки, их регуляторные субпопуляции с хелперными и супрессорными свойствами, РБТЛ, натуральные киллеры, иммунные глобулины основных классов, циркулирующие иммунные комплексы, фагоцитарный показатель и число, провоспалительные цитокины, интерлейкины 4 и 6. Модифицирующими факторами состава ФМИ оказались нозологические формы заболеваний, проводимое консервативное и оперативное лечение, назначение других модуляторов, кортикостероидов, немедикаментозных воздействий [5, 8, 16].

Поскольку действие на иммунную систему обуславливается всеми препаратами, получаемыми больными - традиционными, иммуностропными и др., использовался специальный математический метод, позволяющий выявить «собственное» действие модулятора независимое от прочих лекарственных средств [16]. Так, показано 14 возможных вариантов механизмов действия на лимфоидную систему нуклеината натрия. Влияние клинического течения заболеваний: при дермальном и гиподермальном ангиитах ФМИ включали - $CD8^+_{3}HC_{2}Tak^+_{2}ЦИК^-_{2}$ и $CD4^+_{2}IgM^+_{3}ИЛ6^-_{2}$; при облитерирующем атеросклерозе и тромбангите - $Лф^+_{3}HC_{3}Tak^+_{3}IgA^+_{3}$ и $ИЛ4^+_{2}ИЛ8^+_{3}Лф^+_{2}$; при экзогенной и эндогенной БА - $Лф^+_{3}HC_{3}Tak^+_{3}CD4^+_{3}$ и $CD4^+_{3}ФЧ^+_{3}IgA^+_{2}$; в стадии обострения и ремиссии смешанной БА - $CD3^+_{2}CD4^+_{2}Лф^+_{2}$ и $CD3^+_{3}Э^-_{2}ПЯ^-_{2}$; при комбинации БА с ХОБЛ - $ПЯ^+_{3}ФЧ^+_{2}Э^-_{3}$; при гнойной инфекции мягких тканей - $НКц^+_{3}ЦИК^+_{3}ФНО^-_{2}$; при гнойной инфекции мягких тканей + аллергический дерматит - $Tak^+_{3}ИЛ4^+_{3}HC_{3}сп^+$. Влияние комбинированной иммунотерапии: НН

Таблица 2. Мишени действия комбинации нуклеината натрия с базовым лечением при различных заболеваниях

Нозоформа	Традиционное лечение + модулятор	ФМИ
Пигментная дистрофия сетчатки	+ НН	ЦИК ⁺ , КРН ⁻ , КНН ⁻
	+ НН+тимоген	CD3 ⁻ , CD8 ⁻ , ИЛ4 ⁻
Глаукома	+ НН	CD3 ⁻ , CD8 ⁻ , CD4 ⁻
	+ НН+декарис	IgA ⁻ , CD4 ⁻ , CD3 ⁻
Тромбоз центральной вены и ее ветвей	+ НН	CD4 ⁻ , Лф ⁻ , CD3 ⁻
	+ НН+НИЛИ	CD8 ⁻ , Лф ⁻ , CD4 ⁻
(ХГСО) Хронический секреторный средний отит у взрослых	+ НН	IgG ⁻ , CD3 ⁻ , CD16 ⁻
	+ НН+ полисахариды	CD19 ⁻ , Лф ⁻ , Л ⁻
ХГСО, мезотимпанит	+НН	IgG ⁻ , IgA ⁻ , Лф ⁻
	+ НН+ полисахариды	IgA ⁻ , IgM ⁻ , CD8 ⁻
ХГСО, мезоэпитимпанит	+ НН	CD4 ⁻ , CD8 ⁻ , CD19 ⁻
	+ НН	CD8 ⁻ , IgA ⁻ , CD19 ⁻
Серозный менингит	+ НН	CD19 ⁻ , IgA ⁻ , CD8 ⁻
Гнойный менингит	+ НН	CD19 ⁻ , IgA ⁻ , CD8 ⁻
Первичный полипозный риносинусит	+ НН	CD16 ⁻ , CD19 ⁻ , CD4 ⁻
Рецидивирующий риносинусит	+ НН	CD16 ⁻ , CD8 ⁻ , CD4 ⁻
Острая ревматическая лихорадка	+ НН	IgG ⁻ , CD3 ⁻ , Лф ⁻
	+НН+ кортикостероиды	CD8 ⁻ , CD3 ⁻ , CD19 ⁻
	+НН+ кортикостероиды+ДГГ	IgA ⁻ , CD4 ⁻ , CD3 ⁻
Хроническая ревматическая лихорадка	+НН+гипоксен+имунофан	IgA ⁻ , CD4 ⁻ , CD3 ⁻
	+НН+кортикостероиды	ИЛ4 ⁻ , ФП ⁻ , CD4 ⁻
	+НН+кортикостероиды	CD3 ⁻ , CD8 ⁻ , Лф ⁻
	+левамизол	CD19 ⁻ , ЦИК ⁺ , CD8 ⁻
БА тяжелая форма	+НН+рузам	CD3 ⁻ , CD8 ⁻ , M ⁺
	+НН+бронхомунал+гипоксен	CD3 ⁻ , CD4 ⁻ , ИЛ4 ⁻
	+НН	CD3 ⁻ , CD4 ⁻ , ИЛ4 ⁻
БА +псевдоаллергические реакции	+НН	CD19 ⁻ , CD3 ⁻ , IgA ⁻
	+НН	IgA ⁻ , CD19 ⁻ , IgG ⁻
	+НН+левамизол	CD19 ⁻ , CD3 ⁻ , IgG ⁻
	+НН+гемодез	CD19 ⁻ , CD3 ⁻ , IgG ⁻
Хронический обструктивный бронхит	+НН+левамизол	CD19 ⁻ , CD3 ⁻ , IgG ⁻
	+НН+гемодез	CD19 ⁻ , CD3 ⁻ , IgG ⁻
	+НН+левамизол+гемодез	CD19 ⁻ , CD3 ⁻ , IgG ⁻
Инсульт ишемический	+НН	IgA ⁻ , CD16 ⁻ , IgG ⁻
Инфаркт миокарда	+НН	CD3 ⁻ , CD4 ⁻ , РБТЛ ⁻
Облитерирующий атеросклероз	+НН	CD8 ⁻ , НСТак ⁻ , ЦИК ⁻
Тромбангиит	+НН	CD4 ⁻ , IgA ⁻ , ИЛ6 ⁻
Поверхностный ангиит	+НН	CD3 ⁻ , НСТак ⁻ , IgA ⁻
Глубокий ангиит	+НН	ИЛ4 ⁻ , ИЛ8 ⁻ , ИЛ6 ⁻
Гипертоническая болезнь	+НН	Лф ⁻ , Л ⁻ , CD3 ⁻
Хронический алкоголизм	+НН	CD19 ⁻ , Лф ⁻ , Л ⁻
	+НН	CD19 ⁻ , ФП ⁻ , CD3 ⁻
	+НН	CD8 ⁻ , Э ⁺ , АЛТ ⁺
Хронический вирусный гепатит В	+НН+вакцина	CD3 ⁻ , ТП ⁺ , IgA ⁺
	+НН+вакцина+тимоген	CD19 ⁺ , ФП ⁺ , CD3 ⁻
Носительство HBV – антител	+НН	CD11в ⁻ , Лф ⁻ , Э ⁺
	+НН+вакцина	CD8 ⁻ , CD3 ⁻ , CD19 ⁻
Дизентерия	+НН	IgA ⁻ , CD3 ⁻ , Лф ⁻
Язвенная болезнь желудка	+НН	IgA ⁻ , CD3 ⁻ , Лф ⁻
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	+НН	IgA ⁻ , CD3 ⁻ , Лф ⁻
Язва анастомоза	+НН	IgA ⁻ , CD3 ⁻ , Лф ⁻
Неспецифический язвенный колит	+НН	IgA ⁻ , CD3 ⁻ , Лф ⁻
(ЦП) Циррозы печени	+НН	РБТЛ ⁻ , CD3 ⁻ , IgG ⁻
Стадия сформир. ЦП	+НН	РБТЛ ⁻ , Л ⁻ , CD3 ⁻
Терминальная стадия ЦП	+НН	CD3 ⁻ , Лф ⁻ , РБТЛ ⁻
(ОП) Острый пиелонефрит	+НН	Лф ⁻ , CD3 ⁻ , CD4 ⁻
ОП калькулезный	Операция +НН	CD4 ⁻ , CD2 ⁻ , CD19 ⁻
ОП калькулезный	ДЛТ+НН	CD4 ⁻ , ФП ⁻ , IgG ⁻
Гломерулонефрит	Нефротический синдром+НН	ФП ⁻ , Л ⁺ , CD8 ⁺ , IgA ⁺
Гломерулонефрит	Нефритический синдром+НН	CD8 ⁻ , IgG ⁻ , CD4 ⁺
Хронический цервицит	+НН	CD19 ⁻ , CD16 ⁻ , ФП ⁻
ЧБД	+НН	CD4 ⁻ , CD16 ⁻ , CD8 ⁻
ЧБД+лорпатология	+НН	CD4 ⁻ , CD8 ⁻ , CD16 ⁻
ЧБД+аллергия	+НН	CD4 ⁻ , CD16 ⁻ , CD8 ⁻
ЧБД+ оба осложнения	+НН	CD4 ⁻ , CD16 ⁻ , IgA ⁻
ЧБД+ожирение	+НН	CD3 ⁻ , IgA ⁻ , CD19 ⁻

Обозначения: НН – нуклеинат натрия, ДГГ – донорский гамма глобулин, НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение, БА-бронхиальная астма, ДЛТ – дистанционная литотрипсия, CD – кластер дифференцировки, Ig – иммунные глобулины, Лф – лимфоциты, Л – лейкоциты, РБТЛ – реакция бластной трансформации лимфоцитов, НСТ – тест с нитросиним тетразолием, ФП – фагоцитарный показатель, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, ИЛ – интерлейкины, Э – эозинофилы, ТП – тимоловая проба, АСТ и АЛТ – трансаминазы, КРН, КНН – кислоторастворимые и кислотонерастворимые нуклеотиды, ФМИ – формула мишеней иммунокоррекции – 3 сигнальных параметра, отобранных с помощью коэффициента диагностической ценности из всех изученных, с указанием направления динамики от заданного уровня (+ -) и его степени (2-3), согласно рекомендациям, А.М. Земскова и соавт., (1999).

от НН+Л – IgA⁺₂IgG⁻₂CD8⁺₂, НН от НН+Г – IgG⁻₂IgM⁻₂CD8⁻₂, НН от НН+Л+Г – CD8⁻₃CD4⁺₃CD3⁻₃.

В принципе аналогичные результаты были получены при изучении механизма действия на иммунную систему модуляторов другого происхождения – тимусных производных (тактивина, тимогена), лейкоинферона на 40 клинических моделях заболеваний взрослых и детей.

3. Клинико-лабораторная эффективность дифференцированной иммунотерапии гнойно-воспалительных заболеваний

Целью проведенных исследований было изучение на клинических моделях гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) – глубокой пиодермии (ГП), обострении хронического пиелонефрита (ОХПН), хронического сальпингоофорита (ОХСО) действия модуляторов различного происхождения (галавита, ронколейкина, изопринозина, ликопида, цыгапана, суперлимфа, дерината, тимогена, габриглобина, полиоксидония, их комбинаций) на гематологические, биохимические, бактериологические, клинические и иммунологические показатели больных в сравнительном аспекте.

При проведении клинических наблюдений более, чем на 350 пациентов были соблюдены принципы рандомизации всех 18 групп больных, репрезентативности выборок, стандартизации

лечения, адресной коррекции, клинико-иммуно-лабораторного мониторинга отдельных нозологических форм заболеваний, адекватности математической обработки полученных данных и т.д.. Дополнительно использовались: частотный анализ, определение ключевых мишеней, интегральная ранговая оценка эффективности дифференцированных воздействий [5, 8, 9].

Поскольку пациенты, страдающие 3 видами ГВЗ, были подвергнуты однотипному гематологическому обследованию имелась возможность сопоставить влияние дифференцированной иммунотерапии больных на параметры рутинной гемограммы, см. табл. 3.

Так, при ГП все 6 видов иммунотерапии обусловили достоверное изменение от исходного уровня лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов, моноцитов и СОЭ, за исключением количества эозинофилов после Т/т. При этом галавит, изопринозин, комбинация модуляторов обусловили преимущественное устранение патологии от уровня традиционного лечения по лейкоцитам; ликопид и комбинация – по лимфоцитам и нейтрофилам, трехкомпонентная терапия – по эозинофилам.

При ОХПН эффективность влияния Т/т на лейкоциты была достоверно усилена деринатом; тоже на лимфоциты – галавитом, цыгапаном, суперлимфом, деринатом, тремя модуляторами;

Таблица 3. Оценка динамики гематологических показателей у больных с ГВЗ под влиянием дифференцированной иммунотерапии по частотному анализу в процентах

Нозоформа/лечение	Лейк.	Лимф.	Нейтр.	Эозин.	Моноц.	СОЭ
ГП/Т/т	*	*	*	*	*	*
+галавит	*20,6**	*	*	*	*	*
+ронколейкин	*	*	*	*	*	*
+изопринозин	*19,8**	*	*	*	*	*
+ликопид	*	*18,9**	*18,9**	*	*	*
+комбинация	*18,9**	*24,6**	*24,6**	*20,0**	*	*
ОХПН/Т/т						
+галавит	*	*21,0**	*	*21,0**	*	*
+цыгапан		*20,0**	*			
+суперлимф		*21,0**				*
+деринат	*21,8**	*26,8**	*			*
+комбинация		*20,0**	*	*25,7**	*	*
ОХСО/Т/т						
+галавит		*	*25,0**		*20,0**	*
+тимоген		*	*		*	*
+габриглобин		*	*25,0**		*20,0**	*
+полиоксидоний	*18,9**	*	*19,0**	*18,7**	*24,9**	*24,7**
+комбинация	*28,7**	20,0**	*26,9**	*23,9**	*24,9**	*24,7**

Обозначения: Т/т – традиционная терапия, * достоверность отличий от исходного уровня при P<0,05, ** - тоже от традиционного лечения.

тоже на эозинофилы – галавитом и 3 корректорами.

При ОХСО аналогичная закономерность по всем 6 гематологическим показателям была, соответственно установлена в 15 случаях у полиоксидония, галавита, габриглобина, комбинации трех препаратов (см. табл. 3).

Таким образом, установлено, что 15 вариантов дифференцированной иммунотерапии относительно традиционного лечения 3 клинических вариантов ГВЗ обусловили в 31 случае из 90 возможных значимое модулирующее действие на гематологические показатели больных.

Как следует из данных таблицы 4, существенное позитивное действие на мочевины крови у больных ОХПН относительно традиционного лечения было показано при введении дерината, галавита, комбинации цыгапана с суперлимфом, деринатом; тоже - на билирубин, АСАТ и АЛАТ – трехкомпонентной иммунотерапии.

В качестве бактериологических показателей в диагностическом материале при всех нозоформах ГВЗ определяли количество стерильных проб, при ГП дополнительно - содержание золотистого стафилококка, при ОХПН – кишечной палочки, при ОХСО – обоих возбудителей, см. табл. 5.

Получено, что сочетание трех модуляторов обеспечило дополнительное увеличение числа стерильных проб при всех трех нозоформах

гнойно-воспалительных заболеваний, в последнем случае (ОХСО) еще и изопринозина, галавита; при глубокой пиодермии и обострении хронического сальпингофорита дополнительно – снижение высеваемости золотистого стафилококка, см. табл. 6.

Клинический статус при ГП оценивали интоксикацией, региональной лимфоаденопатией, лихорадкой; при ОХПН – лихорадкой и почечной коликой; при ОХСО – тазовыми болями, выделениями белей, гипертрофией и болезненностью придатков матки при пальпации, увеличением лимфоузлов, лихорадкой.

Дополнительное назначение больным с ГП изопринозина и его сочетания ронколейкином и ликолипидом от уровня традиционного лечения обусловило математически значимое устранение интоксикации. При ОХПН аналогичный эффект по снижению частоты лихорадки обусловили – деринат, галавит, цыгапан+деринат+суперлимф, тоже – почечной колики - все 5 вариантов иммунотерапии. У женщин, страдающих обострением хронического сальпингофорита позитивное действие на выделение белей обеспечили – полиоксидоний, галавит, тимоген+габриглобин+полиоксидоний; - то же на болезненность придатков – все 5 видов иммунокоррекции; то же на их гипертрофию – габриглобин, полиоксидоний, галавит, комбинация трех модуляторов; тоже на

Таблица 4. Оценка динамики биохимических показателей у больных с ОХПН в процессе дифференцированного лечения по частотному анализу в %

Лечение	Мочевина/%	Креатинин/%	Билирубин/%	АСАТ/%	АЛАТ/%
Традиционное	*	*			
+ цыгапан	*	*		*	
+суперлимф	*	*	*	*	
+ деринат	*26,8**	*	*		*
+ галавит	*25,7 **	*	*	*	*
+ комбинация	*25,7**	*	*20,4**	*25,0**	*20,5**

Обозначения: см. выше

Таблица 5. Оценка динамики бактериологических показателей у больных с ГВЗ в процессе дифференцированного лечения по частотному анализу в %

Леч. ГП	Золот. стаф.	Стер. пробы	Леч. ОХПН	Киш. пал.	Стер. пробы	Леч. ОХСО	Киш. пал.	Золот. стаф.	Стер. пробы
трад.	*	*	трад.	*	*	трад.			*
+ронк.	*	*	+ цыг.	*	*	+тим.			*
+ изоп.	*	*	+сл.	*	*	+ гг.			*20,5**
+гал.	*	*	+гал.	*	*	+гал.	*	*	*28,3*
+ лик.	*	*	+ дер.	*	*	+по.			*
+комб.	*23,9**	*27,5**	+комб.	*	*	+ комб.	*	*20,0*	*60,0**

Обозначения: Леч. – лечение, трад. – традиционное, ронк. – ронколейкин, изоп.-изопринозин, гал. – галавит, лик.-ликопид, комб.- комбинация препаратов; цыг. – цыгапан, сл.- суперлимф, дер. – деринат; тим. – тимоген, гг. – габриглобин, по. – полиоксидоний, остальные обозначения см. выше.

почечную колику – галавит и трехкомпонентная коррекция.

Итоги определения динамики иммунологических показателей от исходного (мобильный эффект) и от нормативного уровня (нормализующий) выраженный в процентах обобщен в таблице 7.

Из таблицы 7 следует, что у больных с ГП удовлетворительное мобильное действие на иммунологические параметры обусловили ликопид, галавит, комбинация модуляторов, тоже значительное нормализующее - все виды лечения, включая традиционное. При ОХПН умеренный мобильный эффект обеспечили деринат и цыгапан + суперлимф +ликопид, тоже нормализующий удовлетворительный - традиционное лечение, его сочетание с цыгапаном, с суперлимфом, с галавитом, с комбинацией трех модуляторов, значительное – с деринатом. При ОХСО установлена удовлетворительная динамика параметров от исходного уровня при дополнительном введении больным женщинам полиоксидония, галавита, тимогена+габриглобин+полиоксидоний и так же умеренно нормализующая – всех

пяти видов терапии. Полученные данные свидетельствуют, что дополнительное назначение пациентам иммуномодуляторов способствует в основном преимущественной достоверной стимуляции показателей от фоновых значений, но не нормализующей коррекции патологии.

Таким образом, на трех клинических моделях гнойно-воспалительных заболеваний различного генеза – дифференцированная моно- и комбинированная иммунотерапия – препаратами различного происхождения, метаболитами и стимуляторами регионального и системного иммунитета, активаторами различных его звеньев обуславливает существенное влияние не только на иммунологические, но и на гематологические, биохимические, бактериологические и клинические показатели больных.

Ранговая оценка эффективности дифференцированного иммунотропного лечения трех клинических вариантов ГВЗ по динамике всей гаммы изученных клинико-лабораторных показателей от заданного уровня показала, см. табл. 8, что дополнительное назначение больным различных модуляторов обеспечивает достоверное

Таблица 6. Оценка динамики клинических показателей у больных с ГВЗ в процессе дифференцированного лечения по частотному анализу в процентах

Лечение ГП	Инток.	Лимфоад	Лихорадка	Лечение ОХПН	Лихорадка	Почечная колика
трад.			*	трад.	*	*
+ронкол				+цыг.	*	*25,7**
+изопр.	*19,2**	*	*	+супер.	*	*31,0**
+лик.		*	*	+дер.	*26,8**	*26,8**
+галав.	*	*	*	+галав.	*21,0**	*26,3**
+комб.	*19,2**	*	*	+комб.	*31,2**	*31,2**
Лечение ОХСО	Тазовые боли	Бели	Боль в прид.	Увел. прид.	Лимфоад.	Лихорадка
трад.	*	*	*	*		*
+тим.	*	*	*20,0 **	*		*
+гт.	*	*	*25,5	*20,0**	*	*
+по.	*	*20,8**	*25,0**	*19,5**	*	*
+галав.	*	*25,1**	*25,0**	*19,5**	*	*20,0**
+комб.	*	*25,8**	*35,0**	*19,5**	*	*20,0**

Обозначения: Инток. – интоксикация, Лимфоад. – лимфоаденопатия, прид. – придатки, увел. – увеличение, остальные обозначения, см. выше.

Таблица 7. Оценка динамики иммунологических показателей в процентах

ГП/лечение	М/Н	ОХПН/лечение	М/Н	ОХСО/лечение	М/Н
Трад.	29/38	Трад.	21/41	Трад.	33/50
+ронкол	29/34	+цыгапан	21/46	+тимоген.	33/50
+изоп.	29/33	+суперлимф	29/50	+габригл.	29/42
+ликоп.	38/29	+деринат	33/29	+полиокс.	38/38
+галавит	33/38	+галавит	21/42	+галавит	42/42
+комб.	38/33	+комб.	50/38	+комб.	42/38

Обозначения: см. выше.

Таблица 8. Интегральная оценка эффективности дифференцированного лечения ГВЗ в рангах

Нозоформа/лечение	Показатели				Сумма рангов	Эфф.
	Гем. М/Н	Бакт. М/Н	Клин. М/Н	Иммун. М/Н		
ГП/Трад.	2/4	2/3	2/2	3/3	21	6
+ронкол	1/3	3/4	3/3	2/1	20	5
+изоп.	1/2	1/1	1/1	3/2	12	2
+ликоп.	1/2	2/2	2/2	1/1	13	3
+галавит	2/2	1/3	3/2	4/2	19	4
+комб.	1/1	2/1	1/1	1/2	10	1
ОХПН/Трад.	4/5	1/1	1/3	4/4	23	5
+цыг.	3/5	1/1	1/2	4/5	22	4
+супл.	2/4	1/1	1/2	3/6	20	3
+дер.	1/3	1/1	1/1	2/1	11	2
+галавит	1/2	1/1	1/1	2/2	11	2
+комб.	1/1	1/1	1/1	1/3	10	1
ОХСО/Трад.	3/3	3/3	1/3	5/5	26	6
+тим.	2/3	3/2	2/2	3/4	21	5
+габр.	4/2	3/1	1/2	4/3	20	4
+полио	1/1	3/1	1/1	2/1	11	1
+галавит	3/2	2/2	2/1	1/3	16	3
+комб.	1/1	3/1	1/2	1/2	12	2

Обозначения: М/Н – мобильный/нормализующий эффекты в рангах

повышение действенности комплексной терапии. Причем комбинация иммуностропов в большинстве случаев имеет преимущество перед монопрепаратами.

Анализ состава формул мишеней иммунокоррекции (ФМИ) и формул «собственного»

действия препаратов (ФМИсоб) показал модификацию механизма действия одного модулятора - нуклеината натрия в зависимости от нозологических форм заболеваний, базового лечения, применения других иммунокорректоров.

Литература

1. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. М.: Медицина; 2011: 762с.
2. Хаитов Р.М. Иммунология. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 628с.
3. Соколов Е.И. Клиническая иммунология. М.: Медицина; 2007: 317с.
4. Белозеров Е.С., Митковская О.А., Жданов К.В. Клиническая иммунология и аллергология: Руководство. Элиста: ЗАО НПП «Джангар»; 2011: 160с.
5. Земсков А.М., Земсков В.М., Золотоев В.И., Земскова В.А. Неортодоксальная иммунология. М.: Триада-Х; 2013Б: 221с.
6. Земсков А.М., Земсков В.М., Сергеев Ю.В. и соавт. Тысяча формул клинической иммунологии. М.: Медицина для всех; 2003: 332с.
7. Земсков А.М., Земсков В.М., Козлов В.А. и соавт. Нелимфоидные механизмы иммунопатологии. М.; 2007: 350с.
8. Земсков А.М., Земсков В.М., Черешнев В.А. и соавт. Энциклопедия иммунологии. М.: Триада-Х; 2013А: 1962с.
9. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 426с.
10. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. и соавт. Иммунопатология и иммунокоррекция неспецифических заболеваний легких. Москва-Воронеж; 2000: 440с.
11. Земсков В.М., Лидак М.Ю., Земсков А.М., Микстайс У.Я. Низкомолекулярная РНК. Получение, гидролиз и применение в медицине. Рига: Зинатне; 1985: 191 с.
12. Земсков А.М., Передерий В.Г., Земсков В.М. Иммунокорректирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение. Киев: Здоровье; 1994: 228с.

13. Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И. Иммуноterapia. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012: 669с.

14. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. М.: Медицинская литература; 2009: 1464с.

15. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология. М: ГЭОТАР-Медиа; 1999: 603с.

16. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. и соавт. Фенотипическая модификация иммунологической реактивности. М.; 2010: 332с.

Сведения об авторах:

Земсков Андрей Михайлович, 3. 02.48; 394000 г. Воронеж, ул. Фр.Энгельса, дом. 14, кв. 41; т.89518611592.

Земсков Владимир Михайлович, 15.06.37; 125502 г. Москва, ул. Фестивальная, корп.3, д.53, кв.253; т. 84954553648.

Земскова Вероника Андреевна, 23.11.82; 394018 г. Воронеж, ул.К.Маркса, дом 40а, кв.117. т.89204449966.

Золоедов Владимир Иванович, 20.10.60; 394036 г. Воронеж, ул. Комиссаржевской, дом. 18, кв. 60, т. 89066713006

Поступила 18.03.2015 г.