УДК 615.37+616-037 (048.8)

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ МЕТОДАМИ МАТЕМАТИЧЕСКОГО И ХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

А. М. Земсков, М. А. Земсков, В. А. Земскова, В. И. Золоедов

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко
Поступила в редакцию 25.12.2014 г.

Аннотация. В работе представлены литературные и собственные данные по современным подходам к диагностике и лечению иммунных нарушений при различных патологических состояниях. Предложены пути и методы повышения эффективности современной иммунокоррегирующей терапии.
Ключевые слова: иммунитет, мониторинг, этиология, патогенез, иммунокоррекция, нуклеинат натрия, полиоксидоний, кортикостероиды

Abstract. The paper presents the literature and own data on modern approaches to diagnosis and treatment of immune disorders in various pathological conditions. The ways and methods of increasing efficiency of modern immunotherapy were prepared.
Keywords: immunity, monitoring, etiology, pathogenesis, immunocorrection, sodium nucleinate, polyoxydonium, corticosteroids

Основную функцию иммунной системы можно свести к трем основным механизмам - защите организма от внешней агрессии, - обеспечению многоклеточности, - сохранению морфологического постоянства организма [1-10]. Исходя из этого, проблема управления функцией иммунной системы представляется актуальной и перспективной. Однако сформировавшиеся три заблуждения задерживают развитие клинической иммунологии. Так, полагают, что основное предназначение иммунной системы – это антиинфекционная устойчивость; главное нарушение ее функции – это иммунодефицит; иммунотропные препараты – абсолютно безвредны, могут использоваться впрок у здоровых контингентов и поэтому не требуют специальных знаний [11].

Наличие основного парадокса клинической иммунологии –неспецифическая оценка защитных реакций и нормализация конкретной патологии за счет неспецифического лечения позволило сформулировать основной принцип реагирования иммунной системы – стереотипность, включающую специфическую и неспецифическую компоненты. По-видимому, этот принцип вообще характерен для множества системных реакций организма, поскольку – воспаление, сепсис, шок и др. в какой-то мере независимы от этиологических факторов. Исходя из этого, направленное (лечебное) действие на иммунологические реакции в принципе может быть реализовано через действие на специфические и неспецифические цепи. Доказательная медицина требует создания аналитического инструментария объективной оценки иммуногенеза и идеологии проведения адресной коррекции. Для достижения коррекции иммунных расстройств требуется воспроизведение/учитывание внутренних (иммуноглобулины, интерлейкины, интерфероны, система комплемента, миело-, тимусные пептиды, нуклеиновых кислот, генетических маркеров и др.) и внешних (диета, кровопускания, нормальная микрофлора, экологические воздействия, клинические особенности заболеваний) регулирующих факторов [11]. Таким образом, основной терапевтический принцип – «сложный патогенез - комплексное лечение» нуждается в теоретическом и клинико-экспериментальном обосновании.

© Земсков А. М. , Земсков М. А., Земскова В. А., Золоедов В. И., 2015

ПРИНЦИПЫ ПЛАНИРОВАНИЯ, ПРОВЕДЕНИЯ И ТРАКТОВКИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА БОЛЬНЫХ[10, 12-16]

Методология математического анализа результатов лабораторного обследования пациентов включает оценку достоверности полученных лабораторных показателей через: - рандомизацию групп больных по полу, возрасту, тяжести болезни и другим признакам; - репрезентативность выборки; - выбор адекватных статистических критериев, например Стьюдента или Вилкоксона – Манна – Уитни с учетом нормальности распределения лабораторных показателей; - выравнивание цифровых рядов за счет использования поправки Йетса. Проведение индивидуальной оценки иммунопатологии у пациентов, которая включает: - определение степени изменения параметров; - составление с помощью коэффициента диагностической ценности исходной и итоговой формул расстройств иммунной системы (ФРИС) - трех наиболее значимо измененных параметров от уровня нормы; - выделение с использованием Kj формулы мишеней иммунокоррекции комбинации традиционных лекарственных препаратов с модулятором (ФМИ) - трех наиболее выражено измененных параметров от исходного уровня в группе; - выведение на основании расчета этого же коэффициента формулы смещения показателей (ФСП) - трех наиболее отличных показателей от их значений у пациентов из контрольной группы, получающих другой модулятор; - компоновка формулы «собственного» эффекта корректора (ФМИсоб) относительно иммунотропного действия традиционных лекарственных средств; - выстраивание рейтингового алгоритма изменений слагаемых иммуно-лабораторного статуса. Групповая оценка иммунопатологии в популяции больных достигается: - индексными показателями; - концепцией мобилей; - частотными анализом, оперирующим риском индукции патологии в популяции больных по конкретным показателям; - корреляционным анализом, - ранговым интегральным анализом эффективности воздействий на больных; - определением с помощью коэффициента диагностической значимости ключевых параметров ФРИС, ФМИ, ФМИсоб. у группы пациентов; - интегральной оценкой динамики отдельных звеньев иммунитета. Общими условиями проведения контролируемого мониторинга пациентов является стандартизация: - сроков обследования и забора диагностического материала; - панели клинико-лабораторных методов; - лечебно-диагностических подходов и т.д.; - трактовки полученных данных.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ

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 патологического процесса – иммунологической, метаболической и клинической, трех уровней и трех фаз вариаций иммунологической реактивности. Первая стадия включает индукцию иммунных реакций, которая сопровождается развертыванием второй - типовых неспецифических метаболических механизмов, с последующим развитием третьей клинической стадии процесса. [17]. Мы так же постулируем 3 уровня формирования иммунологической стадии патологического процесса, которые в цифровом виде отображаются как 2:1 – два неспецифических и один специфический уровня. Первый в основном обусловлен доиммунологическими механизмами – механическими барьерами, нормальной микрофлорой, pH среды, агрессивным действием желудочного сока, желчи, бактерицидными гуморальными, клеточными факторами, нормальными и анамнестическими антителами, непрерывно индуцируемыми в небольших концентрациях перекрестно реагирующими антигенами патогенных и сапрофитных микроорганизмов человека. Все эти механизмы особенно активно реализуют свое действие от первых моментов нарушения гомеостаза до 4 суток. После этого срока развивается сначала ранний индуцибельный, далее оптимальный антиген ориентированный иммунный ответ – образование специфических антител и клонов сенсибилизированных лимфоцитов, который представляет второй специфический уровень реагирования. Последний также подвержен неспецифическому регулированию внутренними и внешними факторами, что является третьим неспецифическим уровнем коррекции. В свою очередь выделяют три динамические фазы иммунологической стадии. Первая, фоновая, минимально активная, обеспечивает повседневную резистентность организма. Вторая, активации, развивается при патологических процессах, и представляет собой суммацию неспецифической воспалительной реакции, пере-

распределение популяций, субпопуляций лимфоцитов, иммунных глобулинов, цитокинов, снижающих сигнальную критическую концентрацию антигена. Третья, нормализации/коррекции слагается из начального достижения оптимального ответа, с последующим его торможением и образованием иммунологической памяти.

ВЛИЯНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ХАРАКТЕР ИММУНОПАТОЛОГИИ [11,15,18]

Принято считать, что типовые иммунные расстройства являются устойчивыми и могут быть диагностическими критериями. Однако в последние годы появились публикации свидетельствующие, что у больных, страдающих одной нозологической формой, могут встречаться различные варианты иммунопатологии. По нашим данным существует дифференцированное, иногда определяющее влияние отдельных клинических особенностей заболеваний на выраженность и характер иммунопатологии, оцененные типовыми ФРИС. Так, клинические формы - дермальных и гиподермальных ангиитов (данные М.А.Земскова) оказывают дифференцированное влияние на характер иммунопатологии – $CD8^{-}_{3}CD16^{+}_{3}ИЛ8^{+}_{3}$ - преимущественное снижение количества цитотоксических лимфоцитов, накопление НК-клеток, провоспалительного ИЛ 8 и - $CD8^{-}_{3}IgG^{+}_{3}CD19^{+}_{3}$ недостаточность Т-лимфоцитов, избыток IgG, В-клеток. Также было зарегистрировано влияние патогенеза экзогенной и эндогенной форм бронхиальной астмы (БА) – с отличиями по двум слагаемым из трех - $Лф^{+}_{2}CD4^{-}_{2}CD3^{-}_{2}$ - наличие лимфоцитоза и недостаточности факторов клеточного иммунитета и - $НейтрПЯ^{+}_{3}CD3^{-}_{2}НСТсп^{+}_{2}$ - раздражение гранулоцитарного кровяного ростка, дефицит Т-клеток, угнетение оперативной метаболической способности нейтрофилов. Так же значимым оказалось модифицирующее действие стадии обострения и ремиссии БА - $Лейк^{+}_{2}CD4^{-}_{2}CD3^{-}_{2}$ – лейкоцитоз на фоне дефицита двух Т-зависимых параметров и - $НейтрПЯ^{+}_{3}CD19^{-}_{2}МСМ^{+}_{2}$ - накопление у больных незрелых гранулоцитов, уменьшение уровня В-лимфоцитов, избыточная концентрация молекул средней массы; острого и хронического течения ОХСО соответственно - $Лейк^{+}_{3}ЦИК^{+}_{3}Тх^{-}_{2}$, и – $Эоз^{+}_{3}IgM^{+}_{3}ИЛ6^{+}_{3}$; этиологии серозного и гнойного средних отитов (ССО и ГСО) - $CD3^{-}_{2}CD4^{-}_{2}CD8^{-}_{2}$ и $IgM^{-}_{2}IgG^{-}_{2}CD3^{-}_{2}$; локализации - при офтальмо- (ОХМ)- $CD3^{-}_{2}CD4^{-}_{2}CD19^{-}_{2}$; урогенитальном хламидиозе (УГХ) - $IgM^{+}_{3}НСТак^{-}_{2}CD3^{-}_{2}$ синдроме Рейтера (СР) - $IgM^{+}_{3}НСТак^{-}_{2}CD3^{-}_{2}$ с расхождением состава формул по двум ключевым слагаемым из трех; тяжести патологического процесса герпетических кератитов – поверхностном: $IgA^{+}_{2}IgM^{+}_{2}CD19^{-}_{2}$ - преимущественное изменение гуморального, глубоком - $CD3^{-}_{2}CD4^{-}_{2}IgM^{-}_{2}$. тоже - клеточного иммунитета; типа воспаления – у пациентов с серозным и деструктивным холециститами - $CD4^{-}_{2}Л^{+}_{2}CD8^{-}_{2}$ и $МСМ^{+}_{3}CD3^{-}_{2}IgM^{-}_{2}$; продуктивной инфекции и носительстве вируса – у больных с вирусным гепатитом В (ВГВ) - $Э^{+}_{3}CD8^{+}_{3}$ $НСТсп^{+}_{3}$, вирусоносительстве - $Э^{+}_{3}НСТсп^{+}_{2}IgG^{+}_{2}$; комбинации заболеваний с однотипным - БА с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)- $CD8^{-}_{2}IgM^{+}_{2}ЦИК^{+}_{2}$ - дефицит Т-цитотоксических лимфоцитов на фоне гипериммуноглобулинемии М и накоплении циркулирующих иммунных комплексов и различным патогенезом - ХОБЛ + хронический аутоиммунный тиреоидит - $CD8^{-}_{3}ТАТ^{+}_{3}Т3^{-}_{2}$; осложнениях заболеваний истинной и ложной аллергиями, соответственно – ГИМТ +аллергический дерматит - $МСМ^{+}_{3}ЦИК^{+}_{3}ИЛ6^{+}_{3}$ - избыток молекул средней массы, ЦИК, ИЛ 6 в отличие от одной ГИМТ - $Тц^{+}_{3}ИЛ8^{+}_{3}В^{-}_{2}$ - гиперпродукция Т-цитотоксических клеток, провоспалительного ИЛ 8 со снижение уровня В-лимфоцитов, тоже БА - $Л^{+}_{2}CD4^{-}_{2}CD3^{-}_{2}П^{+}_{2}CD3^{-}_{2}НСТсп^{+}_{2}$ – лейкоцитоз, снижение уровня -хелперов, Т-клеток, БА + псевдоаллергические реакции - $П^{+}_{2}CD3^{-}_{2}НСТсп^{+}_{2}$ – накопление незрелых гранулоцитов на фоне дефицита CD3 клеток, активации кислородпродуцирующей функции нейтрофилов.

КЛАССИФИКАЦИЯ, МИШЕНИ, ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ ИММУНОКОРРЕКТОРОВ [10,11,19-24]

Разработана следующая классификация видов иммунотерапии: профилактическая/превентивная, направленная на предупреждение патологических процессов – неспецифическая, специфическая, лечебная - стимулирующая, супрессирующая, адаптивная, активная, пассивная; вспомогательная, предварительная, комбинированная, альтернативная, иммуно/метаболическая, комплексная.

При этом надо учитывать, что у больного, перенесшего любое, не обязательно инфекционное заболевание, вакцинацию, лечение, диагностические воздействия отмечается – формирование гипер- или гипо-чувствительности, истощение

резерва коммитированных лимфоцитов, накопление антигенов в депо, изменение кроветворения, функций основных регулирующих систем организма, гормонального фона и др. Иными словами понятие нормы до и после болезни, лечения, других воздействий суть разные состояния. Как правило, этот фон оказывает непредсказуемое воздействие на выраженность, механизмы, эффективность дифференцированной иммунотерапии, так называемые референтные показатели, так называемых здоровых лиц и др. [12,13,18,25,26].

Сформулированы общие принципы проведения иммунотерапии: предиктивности/предсказательности, основанные на результатах клинико/лабораторного обследования больных, предварительном учете эффектов модуляторов; стандартизации - при соотнесении ключевых параметров формул иммунологических расстройств (ФРИС) группы лиц, страдающих конкретными заболеваниями с паспортными мишенями корректоров; - персонализации – выборе препаратов на основе совпадения лабораторных показателей пациента со стандартными формулами мишеней коррекции (ФМИ) при данных нозологических формах. Частными принципами иммунокоррекции являются: учет биологических ритмов, географического, экологического стресса; региональной резистентности, расстройств нуклеинового обмена, накопления избыточной массы тела, метаболических нарушений, токсикозов, аллергизации, аутоагрессивных процессов, беременности, возраста, генетических маркеров крови; связанность конкретных звеньев реактивности, когда, устранение дефицита одного звена может компенсировать стимуляцию другого; определение степени выраженности лабораторных расстройств, иммуноориентированности, аллергичности традиционного лечения, метаболической активности, побочного действия, дозировок, методов, кратности, длительности введения, комбинации модуляторов, супрессоров, кортикостероидов, вакцин, сывороток; предварительное определение реакции больных на иммунные воздействия в нагрузочных тестах in vitro, на клинических моделях, контролируемых испытаниях [10,14].

ВЛИЯНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ЭФФЕКТЫ ИММУНОКОРРЕКТОРОВ

Означенный феномен показан при использовании широкого спектра иммунокорректоров. В качестве демонстрации в настоящем материале будут представлены вариации эффектов нескольких препаратов различного происхождения и механизма действия [10,11,15].

Так, показан существенный дрейф мишеней нуклеината натрия (НН) в иммунной системе в зависимости от клинических форм заболеваний сосудов: облитерирующего атеросклероза (ОА) и тромбангиита (ТА), дермального (ДА) и гиподермального ангиитов (ГД) со следующими типовыми ФМИ - $CD8^{+}_{3}$НСТак$^{+}_{2}$ЦИК$^{+}_{2}$, – $CD4^{+}_{3}IgM^{+}_{3}$ИЛ6$^{-}_{2}$ и - Лф$^{+}_{3}$НСТак$^{+}_{3}IgA^{-}_{3,}$ -ИЛ4$^{+}_{2}$ИЛ8$^{-}_{3}$ЛФ$^{+}_{2}$ - с различиями по трем или двум ключевым параметрам из трех возможных. Аналогичные данные были получены при использовании другого препарата тимогена (Ти). Его ФМИ при ДА включала: $CD4^{+}_{2}CD8^{+}_{2}$Лф$^{+}_{2}$ – отражая активацию двух Т-зависимых параметров на фоне общего лимфотропного эффекта препарата, при ГД - $CD16^{+}_{3}IgG^{-}_{3}$ЦИК$^{-}_{3}$ - накопление естественных киллеров на фоне падения концентраций IgG и фактора провокации аутоагрессии третьей степени (здесь и далее данные М.А.Земскова).

Влияние патогенеза заболеваний. У обследованных лиц с экзогенной формой БА (экзБА), НН обусловил от фоновых значений преимущественную динамику - $CD3^{+}_{3}$ФП$^{+}_{3}$ФЧ$^{+}_{3}$ параметров. У больных с другой патогенетической формой бронхолегочного заболевания эндогенной БА (энБА): ФМИ изменилась: $CD3^{+}_{3}$ $CD4^{+}_{3}$ ИЛ4$^{+}_{3}$. Ее анализ показал, что при энБА произошла смена механизма действия модулятора с фагоцитарного показателя и числа - на Т-хелперы и противовоспалительный ИЛ4. Налицо качественная и количественная вариация мобильного эффекта препарата РНК. В принципе аналогичные данные были получены при изучении активности Ти. Мишенями НН при первичном и рецидивирующем риносинуситах явились - $CD16^{+}_{2}CD19^{-}_{2}CD4^{-}_{2}$ - $CD16^{-}_{2}CD8^{-}_{2}CD4^{-}_{2}$ – с отличиями по двум диагностически значимым составляющим ФМИ из трех. Тот же препарат реализовал аналогичное модифицирующее действие в стадии обострения/ремиссии смешанной формы БА, соответственно - $CD3^{+}_{3}CD4^{+}_{3}$ЛФ$^{+}_{2}$ и $CD3^{+}_{3}$Э$^{+}_{3}$П$^{-}_{2}$. Мобильное действие глутоксима у пациенток с острым и обострением хронического сальпингоофорита оказалось дифференцированным - Лф$^{+}_{3}$НСТак$^{+}_{2}$ИЛ8$^{-}_{2}$ и НСТак$^{+}_{3}CD3^{+}_{3}$ИЛ4$^{+}_{2}$ с отличиями по двум слагаемых из трех. У пациентов с тремя локализациями хламидиоза – офтальмо-, урогенитального, системного (синдрома Рейтера) деринат реализовал

три механизма действия - $CD16^{+}Лф^{+}_{3}IgG^{+}_{2}$, $ИЛ\text{-}4^{+}_{3}CD4^{+}_{2}IgA^{+}_{2}$, $CD8^{+}_{3}CD19^{+}_{2}ИЛ6^{-}_{2}$

Влияние этиологии заболеваний. При вирусном серозном менингите у детей под влиянием НН от исходного уровня преимущественно изменились - $CD8^{+}_{2}Ig\ A^{+}_{3}CD19^{+}_{2}$, при более тяжелом гнойном (бактериальном) поражении – $CD19^{+}_{2}\ IgA^{+}_{3}\ CD8^{+}_{3}$.

Влияние вида воспаления. При секреторном и гнойном среднем отитах мишенями НН соответственно оказались - $CD8^{+}_{3}\ CD4^{+}_{3}\ CD19^{+}_{3}$,- $IgG^{+}_{3}\ CD3^{+}_{3}\ CD16^{+}_{2}$; при трех различных вариантах тяжести рожистого воспаления - $CD16^{+}_{2}CD4^{+}_{2}CD8^{+}_{2}$; $CD4^{+}_{2}CD8^{+}_{2}CD16^{+}_{2}$; $CD4^{+}_{2}CD16^{+}_{2}CD8^{+}_{2}$; при пиелонефрите с нефритическим и нефротическим синдромами: $ФП^{+}_{2}Л^{+}_{2}(CD8^{-}_{2}IgA^{-}_{2})$, – $Тц^{+}_{3}Ig\ G^{+}_{3}CD4^{-}_{2}$ соответственно.

Влияние аллергизации заболеваний. При ГИМТ мишенями модулятора имунофана (Иф) оказались - $CD4^{+}_{3}ФЧ^{+}_{3}ИЛ8^{-}_{3}$ - один тимусзависимый, один фагоцитарный, один цитокиновый показатели, при отягощении ГИМТ аллергическим дерматитом – $ФП^{+}_{3}CD8^{+}_{2}НСТак^{+}_{2}$,- соответственно два фагоцитарных и один Т-зависимый тест. В тоже время у пациентов с БА основными мишенями НН оказались $ФП^{+}_{3}\ CD8^{+}_{2}\ НСТак^{+}_{2}$ - поглотительная и метаболическая активность фагоцитов, цитотоксические лимфоциты, при сочетании БА с псевдоаллергическими реакциями (ПАР) - $CD3^{+}_{3}CD4^{+}_{3}ИЛ4^{+}_{3}$ - совершенно другие показатели – Т клетки, Т-хелперы, противовоспалительный интерлейкин 4. У аналогичных больных Ти преимущественно влиял на $CD16^{+}_{3}\ CD8^{+}_{3}\ CD4^{+}_{3}$ и $Э^{+}_{3}\ M^{+}_{3}\ Ig\ A^{+}_{2}$ с различиями по всем трем ведущим слагаемым формул. При сочетании заболеваний с однотипным патогенезом – БА+ХОБЛ НН обусловил преимущественное изменение - $ФЧ^{+}_{3}НСТсп^{-}_{2}ИЛ\ 8^{-}_{2}$ - стимуляцию поглотительной, супрессию оперативной метаболической способности фагоцитов с одновременным торможением образования ИЛ 8, у больных с ХОБЛ+ХАИТ - $CD4^{+}_{3}ФЧ^{+}_{2}НСТак^{+}_{2}$.

6. ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ЭФФЕКТЫ ИММУНОКОРРЕКТОРОВ [10,11,15]

Влияние активной иммунотерапии. У пациентов с смБА на фоне четырёх вариантов лечения Ти реализовал 4 разных механизма действия. Так, ФМИ Ти на фоне базового лечения (б/л) включала - $CD8^{+}_{3}\ IgM^{+}_{2}CD3^{+}_{2}$; на фоне б/л с вакциной рузамом (Ру) - $CD3^{+}_{3}CD4^{+}_{3}CD8^{+}_{3}$. «Собственное» действие Ти, от уровня б/л было ориентировано на $ЛФ^{+}_{3}CD8^{+}_{2}НСТсп^{+}_{2}$; относительно ТТ+Ру – $ЦИК^{-}_{3}CD4^{+}_{3}Э^{+}_{2}$.Аналогичная закономерность документировалась при изучении активности гемодеза (Г). В зависимости от разных сочетаний с б/л набор ключевых параметров в ФМИ оказался следующим: ТТ+Г – $CD19^{+}_{3}IgA^{+}_{2}\ ЦИК^{-}_{2}$; ТТ+Ру+Г – $CD19^{+}_{3}CD8^{+}_{2}ФП^{+}_{2}$; «собственный» эффект Г от ТТ – $CD3^{+}_{3}Э^{-}_{2}CD19^{+}_{2}$, ; тоже – от ТТ+Ру – $НСТак^{+}_{3}НСТсп^{-}_{2}IgA^{+}_{2}$. Левамизол (Л) в комбинации с б/л ($IgM^{+}_{3}CD3^{+}_{2}IgA^{+}_{2}$); сочетание Л с Ру - обеспечило стимуляцию $IgA^{+}_{3}CD8^{+}_{3}CD3^{+}_{3}$. Л относительно б/л увеличил уровни $CD19^{+}_{3}\ CD3^{+}_{3}НСТ^{+}акт_{3}$; относительно ТТ+Ру+Л реализовал «собственный» эффект на $CD4^{+}_{3}IgA^{+}_{3}ФП^{+}_{3}$. НН в сочетании с базисным лечением и, отдельно, с Ру реализовал следующие мишени - $CD4^{+}_{3}IgM^{-}_{3}ЦИК^{-}_{3}$ и $CD8^{-}_{2}Л^{+}_{2}Н^{-}_{2}$. Такое же дифференцированное действие было установлено у этого препарата, назначенного «носителям» HBV. Влияние пассивной иммунотерапии. У женщин с острым оофоритом комплекс ТТ с ридостином (Ри) обусловил вариации тестов с типовой ФМИ – $НСТсп^{+}_{3}\ ФП^{+}_{3}CD4^{+}_{3}$, с «собственным» эффектом корректора, рассчитанного от уровня ТТ – $CD4^{+}_{3}НСТсп^{+}_{3}CD19^{-}_{2}$; от уровня ТТ+ГГ (гаммаглобулин) - $CD8^{+}_{3}НСТ^{-}_{3}$ (инверсия вектора динамики) и IgM^{+}_{2}. В аналогичных условиях ГГ действовал на $НСТсп^{+}_{3}ФП^{+}_{3}\ ЦИК^{-}_{2}$, либо – на $CD8^{+}_{3}НСТсп^{-}_{3}Л^{+}_{2}$, либо – на $НСТсп^{+}_{3}ФП^{+}_{3}IgA^{-}_{2}$ или – $НСТсп^{-}_{3}CD19^{+}_{3}ФП^{+}_{2}$. При ГИМТ ГГ в комбинации с б/л и самостоятельно, относительно б/л способствовал активации фагоцитоза и снижению воспаления: $ФП^{+}_{2}НСТсп^{+}_{2}Н^{-}_{2}$ или - увеличению– $ФП^{+}_{2}IgM^{+}_{2}IgA^{+}_{2}$. Комбинированная коррекция – полиоксидонием (ПО)+ГГ и «собственные» эффекты отдельных слагаемых композиции оказались следующими: ТТ+ПО – $НСТсп^{+}_{2}IgA^{+}_{2}\ CD19^{+}_{2}$; ПО от ТТ+ПО – $CD19^{+}_{2}CD8^{+}_{2}НСТсп^{+}_{2}$; ТТ+ГГ+ПО – $IgG^{+}_{3}ФЧ^{+}_{3}НСТсп^{+}_{2}$; ПО от ТТ+ГГ+ПО – $НСТак^{+}IgG^{+}_{2+}IgA^{+}_{2}$. На больных с ХОБЛ НН реализовал 7 различных механизмов действия: ТТ+НН – $CD19^{+}_{2}\ CD3^{+}_{2}IgA^{+}_{2}$, ТТ+НН+Л – $IgM^{+}_{2}CD19^{+}_{2}Ig\ G^{+}_{2}$, ТТ+НН+Г - $CD19^{+}_{2}CD3^{+}_{2}IgG^{+}_{2}$, ТТ+НН+Г+Л – $CD19^{+}_{2}CD3^{+}_{2}IgG^{+}_{2}$, НН от НН+Л – $Ig\ A^{+}_{2}IgG^{-}_{2}CD8^{+}_{2}$, НН от НН+Г – $IgG^{-}_{2}IgM^{-}_{2}CD8^{-}_{2}$, НН от НН+Л+Г - $CD8^{-}_{3}CD4\ _{3}CD3^{-}_{3}$. У детей с обострением хронического среднего отита суперлимф (Сл) на фоне б/л обусловил активацию метаболизма нейтрофилов и снижение уровня $НСТсп^{+}_{3}ЦИК^{-}_{3}НСТак^{+}_{3}$. Комбинация б/л с Ри способствовала накоплению фагоцитов, ЕК, стимуляции ФЧ ($CD11в^{+}_{3}CD16^{+}_{2}ФЧ^{+}_{3}$); «собственный» эффект Сл в двух модификациях лечения замы-

кался на - $CD11в^{+}_{3}IgG^{+}_{2}CD19^{+}_{2}$ и $IgA^{+}_{3}CD3^{-}_{2}CD8^{-}_{2}$. В аналогичных условиях Ри реализовал четыре модификации действия: $ФЧ^{+}_{3}CD4^{+}_{3}CD8^{+}_{3}$; $CD11в^{+}_{3}CD16^{+}_{2}ФЧ^{+}_{3}$; $Ig\ G^{-}_{3}CD4^{+}_{3}CD8^{+}_{3}$; $ФЧ^{+}_{2}CD4^{+}_{2}CD8^{+}_{2}$. Влияние комбинированной иммуно-метаболической коррекции. При ХРБС ФМИ после использования комбинации б/л с гипоксеном (гип) включала: $CD3^{+}_{2}CD4^{+}_{2}IgM^{-}_{2}$; ТТ+Иф – $CD3^{+}_{2}CD4^{+}_{2}СОЭ^{-}_{2}$; ТТ+гип+Иф – $CD3^{+}_{2}CD4^{+}_{2}CD8^{+}_{2}$. «Собственный» эффект гип, рассчитанный от уровня активности комбинации ТТ+гип был преимущественно ориентирован на - $IgM^{-}_{2}CD3^{+}_{2}СОЭ^{-}_{2}$; относительно ТТ+гип+Иф – $CD3^{-}_{2}CD4^{-}_{2}Ig\ M^{-}_{2}$; тоже Иф - $Лф^{+}_{2}ФНО^{-}_{2}CD8^{+}_{2}$ и $Лф^{+}_{2}CD3^{-}_{2}CD19^{+}_{2}$.

Влияние альтернативной иммунокоррекции – одновременного назначения иммунодепрессоров и стимуляторов. У больных БА сочетание ТТ + кортикостероиды (КС) + тимоптин (Тп) влияло на - $CD19^{+}_{2}CD3^{+}_{2}IgG^{+}_{2}$; тоже – ТТ + КС + (лечебный плазмаферез) (ЛПФ) + ультрафиолетовое облучение аутокрови (УФОК) - $CD3^{+}_{2}CD19^{+}_{2}IgG^{+}_{2}$; «собственный» эффект Тп от уровня б/л был ориентирован на $IgA^{-}_{2}IgG^{+}_{2}CD19^{+}_{2}$; НН - $CD3^{+}_{2}CD4^{+}_{2}\ CD19^{+}_{2}$; $CD19^{+}_{2}CD3^{+}_{2}IgG\ ^{+}_{2}$; $CD3^{-}_{2}CD8^{-}_{2}CD19^{-}_{2}$; тоже Мп - на $CD19^{+}_{2}CD3^{+}_{2}IgA^{+}_{2}$; $CD19^{+}_{2}CD3^{+}_{3}IgG^{+}_{2}$; $ЦИК^{+}_{2}МСМ^{+}_{2}CD4^{+}_{2}$. тоже у неовира - $CD4^{+}_{2}CD3^{+}_{2}CD19^{+}_{2}$; $CD3^{+}_{2}CD4^{+}_{2}CD19^{+}_{2}$; $ЦИК^{+}_{3}CD8^{+}_{2}CD4^{+}_{2}$.

Влияние комплексной иммунокоррекции. Пять вариантов моно- и комбинированной иммунотерапии БА реализовали следующие мишени действия – б/л - $Лф^{-}_{2}Ig\ M^{+}_{2}CD4^{-}_{2}$; +Бм - $CD3^{+}_{3}CD8^{+}_{3}Эф^{-}_{2}$; +НН - $CD3^{+}_{3}ФП^{+}_{3}ФЧ^{+}_{3}$;+ гип - $ФЧ^{+}_{3}НСТсп^{-}_{2}ИЛ8^{-}_{2}$ + комплекс препаратов - $CD3^{+}_{3}CD4^{+}_{3}ИЛ\ 4^{+}_{2}$.

Влияние объема операционной травмы. Открытая операция и дистанционная литотрипсия при нефролитиазе обусловили модификацию «собственного» эффекта Иф - $CD19^{+}_{3}CD4^{+}_{2}\ CD4^{+}_{2}$ и - $CD3^{+}_{3}IgM^{+}_{3}IgG^{+}_{3}$, а открытая операция и трансуретральная резекция доброкачественной гиперплазии предстательной железы ПО - $CD11в^{+}_{3}ФП^{+}_{3}НСТсп^{+}_{2}$ и $ФП^{+}_{3}ФЧ^{+}_{3}CD3^{+}_{2}$

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ КРОВИ [10-12]

Влияние генетических фактов крови на заболеваемость, характер патологии и механизмы модуляции является установленным, хотя и не столь очевидным фактом. Так, при прочих равных условиях у обладателей генетического маркера 0(I) однозначно повышен риск формирования абсцессов, лимфаденопатий, сифилиса, язвенной болезни желудка, рака поджелудочной железы, желудка, молочных желёз, лёгких, печени, кишечника. Обладание фенотипом А(II) свидетельствует о повышенной частоте возникновения гнойно-септических инфекций, в первую очередь вызванных стафилококком, сифилиса, туберкулеза, сальмонеллёзов, дифтерии, дизентерии, вирусными поражениями, с высокой частотой рака губы, слюнных желёз, желудка, жёлчного пузыря, молочных желёз, шейки матки. Изогеногруппа В(III) тестирует увеличение частоты заболеваемости дизентерией, парагриппом, раком кишечника, молочных желёз, мочеполовой системы, крови. При четвёртой группе крови чаще возникают гнойные септические инфекции, ОРЗ, вирусный гепатит, поражения эхинококком, рак кишечника, мягких тканей, костей, кожи, шеи, головы, гемобластозы, микозы.

По определении состояния и типовых изменений иммунной реактивности у здоровых лиц от нормированных значений был выявлен наивысший уровень у носителей фенотипа А(II), с ФРИС – $Тц^{+}_{2}Так^{+}_{2}B^{+}_{3}$, далее - АВ (IV), - $Л^{-}_{2}T^{-}_{2}Тц^{-}_{2}$; - 0(I) - $Тц^{-}_{2}$, $T^{+}_{2}\ B^{+}_{1}$; - В(III) – $B^{+}_{3}\ Тц^{+}_{2}T^{-}_{2}$. У больных ГИМТ выявлены минимальные изменения иммунологической реактивности при четвертой группе крови, с ФРИС – $T^{-}_{3}Э^{+}_{3}IgA^{-}_{3,}$ далее - третьей –$IgM^{-}_{1}B^{+}_{3}IgG^{+}_{2}$ затем одинаково - со второй - $B^{-}_{1}IgM^{-}_{1}\ T^{-}_{3}$ и первой –$B^{-}_{2}IgM^{+}_{1}T^{-}_{2}$. Позитивная отзывчивость на аутогемотерапию распределила по снижающейся выраженности генетические маркеры крови в следующем порядке - Ш(В), П(А), 1(0), тоже на НН - 1(0), Ш(В), П(А), тоже на сочетание АГТ с НН - П(А), 1(0), Ш(В). В остром периоде шигеллеза установлено, что носительство второй группы крови маркирует более высокий уровень резистентности с типовой ФРИС – $Тх^{-}_{2}ПЯ^{+}_{3}Так^{-}_{1}$, чем первой – $Тх^{-}_{2}T^{-}_{2}Так^{-}_{2}$ и третьей $T^{-}_{2}Тх^{-}_{3}Так^{-}_{2}$.При назначении больным НН наивысшая эффективность была показана при наличии фенотипа В(111), с ФМИ -$T^{+}_{3}Лф^{+}_{3}Тц^{+}_{3}$, при носительстве других маркеров формула модулятора была дифференцирована – $T^{+}_{1}СЯ^{-}_{1}Л^{-}_{1}$ и $ПЯ^{-}_{2}Лф^{+}_{2}Тц^{+}_{3.}$ При носительстве патогенных стафилококков на слизистой носа определены ключевые показатели иммунопатологии и мишеней НН: первая группа крови - $IgG^{-}_{3}T^{-}_{2}Лф^{-}_{2}$ и - $IgG^{+}_{2}IgA^{-}_{2}ФП^{+}_{2}$; вторая - $IgG^{-}_{3}Л^{-}_{2}T^{-}_{2}$ и - $IgA^{-}_{2}B^{-}_{2}\ IgG^{+}_{2}$; третья - $T^{-}_{2}IgM^{+}_{2}Лф^{-}_{2}$ и – $T^{+}_{2}\ B^{+}_{2}Лф^{+}_{2}$; Rh (+) – $IgG^{-}_{3}B^{-}_{2}IgM^{+}_{2}$ и – $T^{+}_{2}B^{+}_{2}Лф^{-}_{2}$; Rh (-) - $IgG^{-}_{3}IgM^{+}_{2}Лф^{-}_{2}$и - $IgA^{-}_{2}Лейк^{-}_{2}IgM^{+}_{2}$. У больных ишемическим инсультом по снижающейся вы-

раженности изменений группы крови распределились в следующем порядке - П(А), Ш(В), 1(0); по вариациям состава исходной ФРИС - $IgM^{+}_{2}Тц^{-}_{2}IgG^{-}_{2}$; $IgM^{+}_{2}IgG^{-}_{2}Лф^{-}_{2}$; $IgM^{+}_{2}IgG^{-}_{2}IgA^{+}_{2}$; по мишеням НН - $IgG^{-}_{2}ФП^{+}_{2}НК^{+}_{3}$; $Т^{+}_{2}Тх^{+}_{2}Лф^{+}_{2}$; $Тх^{+}_{2}$; $IgM^{+}_{2}IgA^{+}_{2}$. При открытоугольной глаукоме максимальный уровень реактивности был установлен при первой группе крови ($В^{-}_{2}IgG^{+}_{3}Тх^{-}_{2}$;) далее второй ($CD16^{+}_{3}IgM^{+}_{3}IgG^{+}_{3}$), третьей ($CD16^{+}_{2}IgA^{+}_{3}$ $CD11в^{-}_{2}$), четвертой ($CD16^{+}_{3}Тц^{-}_{2}Т^{-}_{2}$). Мишени корректоров в зависимости от генетических маркеров крови так же оказались дифференцированными. У НН - $В^{-}_{2}Л^{+}_{2}CD16^{+}_{2}$; $Т^{+}_{2}Тх^{+}_{2}Л^{+}_{2}$; $CD3^{+}_{2}Л^{+}_{2}$; $CD11в^{-}_{3}Тх^{-}_{2}Т^{-}_{2}$; комбинации Тактивина+НН - $В^{+}_{2}CD11в^{+}_{3}Тх^{+}_{2}$; $В^{-}_{2}Т^{+}_{2}Л^{-}_{2}$; $CD16^{-}_{2}В^{-}_{2}Тц^{+}_{2}$; $CD16^{-}_{2}CD11в^{+}_{3}В^{+}_{3}$; $Лф^{-}_{2}CD16^{-}_{2}Тц^{+}_{2}$; $Тц^{+}_{3}Л^{+}_{2}CD11в^{-}_{2}$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обследовании более 10000 больных, страдающих облитерирующим атеросклерозом, тромбангиитом, поверхностным, глубоким васкулитами, хроническим аутоиммунным тиреоидитом, хроническим серозным, гнойный отитами, бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, хроническим аутоиммунным тиреоидитом, мочекаменной болезнью, острым, обострением хронического пиелонефрита, сальпингоофорита, хронической ревматической болезнью сердца, истинной и псевдоаллергиями, глубокой пиодермией, гнойной инфекцией мягких тканей, серозным, гнойным менингитами, катаральным, деструктивным холециститами, урогенитальным, офтальмохламидиозами, синдром Рейтера, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, герпетическим кератитом, дифтерией, рожистым воспалением различной тяжести, вирусными гепатитами, гломерулонефритом с нефритическим, нефротическим синдромами, геморрагическим, ишемическим инсультами, первичным, рецидивирующим риносинуситами, раком молочных желез, различными комбинациями указанных заболеваний, получающих иммуномодуляторы различного происхождения и механизма действия: деринат, ридостин, нуклеинат натрия, ликопид, рузам, донорский гаммаглобулин, полиоксидоний, суперлимф, имунофан, глутоксим, тимоген, тактивин, миелопид, цыгапан, гипоксен, показано в ряде случаев определяющее влияние клинических особенностей заболеваний, их лечения, носительства генетических маркеров крови и др. на характер, выраженность иммунопатологии, клинико-лабораторную эффективность коррекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство для врачей общеклинической практики по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии / Под общей редакцией В.И. Покровского. – Т. 1 и Т. 2. — М.: Триада, 2005.— 1070 с.

2. Белозеров Е.С. Клиническая иммунология и аллергология: Руководство / Е.С. Белозеров, О.А. Митковская, К.В. Жданов. — Элиста: ЗАО НПП «Джангар». 2011. — 160 с.

3. Калинина Н.М. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия / Н.М. Калинина, С.А. Кетлинский, С.В. Оковитый. — М.: Эксмо, 2008. — 417 с.

4. Кетлинский С.А. Эндогенные иммуномодуляторы / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, А.А. Воробьев — СПб.: Гиппократ. 1992. — 201 с.

5. Нейроиммуноэндокринология тимуса / И.М. Кветной [и др.]. — СПб.: ДЕАН. — 2005. — 158 с.

6. Клиническая иммунология / Под ред. Е.И. Соколова. — М.: Медицина, 2007. — 317 с.

7. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология / А.Б. Полетаев — М.: МИА. 2008. — 207 с.

8. Прокопенко Л.Г. Иммунометаболические нарушения и их коррекция / Л.Г. Прокопенко, И.Л. Бровкина // Окислительный, энергетический и иммунный гомеостаз (нарушение и коррекция). — Курск: 2003. — С. 13–34.

9. Низкомолекулярная РНК. Получение, гидролиз и применение в медицине / В.М. Земсков [и др.]. — Рига: Зинатне, 1985. — 191 с.

10. Земсков А.М. Энциклопедия иммунологии. В 5 томах / А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.А. Черешнев. — М: Триада-Х, 2013. — 1962 с.

11. Неортодоксальная иммунология / А.М. Земсков [и др.] — М.: Триада-Х, 2013. — 221 с.

12. Иммунная реактивность и генетические маркеры крови / А.М. Земсков [и др.] — М.: 1999. — 307 с.

13. Земсков А.М. Клиническая иммунология / А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов — М: 1999 Б. ГЭОТАР-Медиа. 1999. — 603 с.

14. Земсков А.М. Клиническая иммунология / А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов — М: ГЭОТАР-Медиа. 2008. — 426 с.

15. Земсков А.М. Фенотипическая модификация иммунологической реактивности / А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов. — М: 2010. — 332 с.

16. Справочник клинического иммунолога / А.М. Земсков [и др.] — М: Триада-Х. 2013 С. — 462 с.

17. Земсков А.М. Нелимфоидные механизмы иммунопатологии / А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.А. Козлов и др. — М.: 2007. — 350 с.

18. Земсков А.М. Тысяча формул клинической иммунологии / А.М. Земсков, В.М. Земсков, Ю.В. Сергеев — М.: Медицина для всех. 2003. — 332 с.

19. Земсков А.М. Немедикаментозная иммунокоррекция / А.М.Земсков, В.М. Земсков., Ю.В. Сергеев — М.: Национальная академия микологии. 2002. — 259 с.

20. Новиков Д.К. Клиническая иммунопатология / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков — М.: Медицинская литература. 2009. — 1464 с.

21. Хаитов Р.М. Иммунотерапия. Руководство для врачей / Р.М. Хаитов, Р.И. Атауллаханов — М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012. — 669 с.

22. Хаитов Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов. — М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. — 628 с.

23. Хаитов Р.М. Иммунология. Норма и патология. / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович — М.: Медицина. 2011. — 762 с.

24. Земсков А.М. Иммунопатология и иммунокоррекция неспецифических заболеваний легких / А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов, В.И. Золоедов — Воронеж: 2000. — 438 с.

25. Земсков А.М. Комбинированная иммунокоррекция / А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов — М.: Наука. 1994 А. — 317 с.

26. Земсков А.М. Иммунокорригирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / А.М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков — Киев: Здоровье. 1994 Б. — 228 с.

Земсков Андрей Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии, Воронежская Государственная Медицинская Академия им. Н.Н. Бурденко; e-mail: microbiology@vsma.burdenko.ru

Земсков Михаил Андреевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патофизиологии, Воронежская Государственная Медицинская Академия им. Н.Н. Бурденко; e-mail: patfiz@vsma.burdenko.ru

Земскова Вероника Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, Воронежская Государственная Медицинская Академия им. Н.Н. Бурденко; e-mail: microbiology@vsma.burdenko.ru

Золоедов Владимир Иванович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, Воронежская Государственная Медицинская Академия им. Н.Н. Бурденко; e-mail: endocrinology@vsma.burdenko.ru

Zemskov Andrey Mikhailovich — doctor of medical science, professor, head of the chair of microbiology, Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko; e-mail: microbiology@vsma.burdenko.ru

Zemskov Mikhail Andreevich — Ph.D, assistant of the chair of pathophysiology, Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko; e-mail: patfiz@vsma.burdenko.ru

Zemskova Veronika Andreevna — Ph.D, associative professor of the chair of microbiology, Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko; e-mail: microbiology@vsma.burdenko.ru

Zoloedov Vladimir Ivanovich — doctor of medical science, professor of the chair of hospital therapy and endocrinology, Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, e-mail: endocrinology@vsma.burdenko.ru