

УДК 616.9-08-071(076.5)

НЕОРТОДОКСАЛЬНЫЕ ФЕНОМЕНЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ

© 2020 г. А. М. Земсков¹, В. А. Земскова¹, В. М. Земсков². *

¹Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского, Москва, Россия

*e-mail: arturrego@yandex.ru

Поступила в редакцию 01.03.2020 г.

После доработки 01.03.2020 г.

Принята к публикации 01.03.2020 г.

В результате проведения собственных исследований и анализа литературы установлены неортодоксальные феномены и сигнальные лабораторные маркеры альтернативного реагирования иммунной системы на патологию – специфичность и неспецифичность, стимуляция и супрессия, единство и вариабельность, региональность и системность, “дезинтеграция” и интеграция, модуляция и ассоциация, а также профильность иммунокоррекции.

Ключевые слова: иммунное реагирование, специфичность, стимуляция, супрессия, региональность, системность, модуляция, профильность иммунокоррекции

DOI: 10.31857/S0042132420030096

ВВЕДЕНИЕ

Целью настоящей работы был анализ установленных в последнее время неортодоксальных феноменов клинической иммунологии (Хайтов и др., 2010; Хайтов, 2011; Земсков и др., 2013, 2017, 2018а,б; Черешнев, Шмагель, 2014; Иммунология, 2016; Zemskov, Zemskov, 2016; Zemskov et al., 2016, 2018).

ФЕНОМЕН ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

Аналізу подвергались результаты иммунолабораторного обследования 322 больных с верифицированным диагнозом бронхиальная астма: смешанная форма (сБА), экзогенная (экБА), эндогенная (энБА), бронхиальная астма средней тяжести и в стадии обострения. При поступлении в стационар у всех пациентов с помощью традиционных методов оценивали 9 рутинных иммунных и 9 гематологических тестов. Группой сравнения служили 20 здоровых разовых доноров аналогичного возраста (Земсков и др., 2017).

Полученные данные подвергали статистическому анализу. Расчет репрезентативности выборок осуществлялся по формуле Холодова–Яковлева; достоверность отличий от заданного уровня, нормальность, коэффициент вариации определяли с помощью известных критериев Стьюдента, Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова. Частотный анализ (ЧА) использовался для оценки

риска формирования патологии заданного уровня в популяции больных, а анализ корреляционных связей (КС) – для характеристики напряженности в иммунной системе. Коэффициент диагностической ценности (К_д) выявлял ключевые параметры формул расстройств иммунной системы (ФРИС). Сравнительная оценка сгруппированных показателей реализовывалась ранговым методом со следующей трактовкой: изменения 1–33% – незначительный ранг, 34–66% – средний, >66% – значительный (Земсков и др., 2003, 2015).

Для формирования групп пациентов со “своеобразным” типом иммунного реагирования в общей популяции больных использовали несколько методических приемов.

На первом этапе осуществляли формирование групп, основываясь на патогенезе БА (смешанная, экзогенная, эндогенная формы).

На втором – с помощью частотного анализа производился отбор пациентов с сБА, показавших альтернативные достоверные изменения по маркерному тесту (повышенные или пониженные значения) с последующим дополнительным иммунолабораторным обследованием. В рангах оценивали отличия от нормы сгруппированных гематологических и иммунных показателей.

Третий этап проводился среди отобранных групп больных: 1 – определение параметров, достоверно отличающихся от нормы по средним аб-

Таблица 1. Лабораторные маркеры выраженности иммунных расстройств у больных бронхиальной астмой при формализованной оценке

Показатели	Клинико-лабораторные маркеры БА									
	сБА	экБА	энБА	>Л	<Тх	<Т	>СОЭ	<СОЭ	>М	<М
Средние АЗ	2	1	2	2	2	2	3	2	2	2
ЧА	2	2	2	1	2	2	3	2	1	3
КС	2	2	2	2	2	2	2	2	1	3
Сгруппированные лабораторные показатели										
Гематологические	2	1	2	2	2	2	3	2	2	2
Иммунные	1	1	1	2	2	1	3	2	2	2
Итоговый рейтинг отличий										
Сумма рангов	9/III	7/I	9/III	9/III	10/IV	9/III	14/VI	10/IV	8/II	12/V
ФРИС	$L_2^+ T_x^- T_2^-$	$L_3^+ T_{ц}^+ T_x^+$	$P_3^+ T_2^- L_2^+$	$L_2^+ M C M_2^+ T_x^-$	$T_x^- T_2^- B_2^-$	$T_2^- T_x^- T_{ц}^-$	$COЭ_3^- ЦИК_2^- P_2^+$	$M C M_1^+ COЭ_3^- P_3^+$	$M_3^+ M C M_1^+ P_3^+$	$M_2^- M C M_1^- T_x^+ B_2^-$
Распределение по звеньям иммунитета										
Т : В : Н	1 : 3 : 2	1 : 3 : 2	2 : 3 : 1	2 : 2 : 2	1 : 1 : 2	1 : 3 : 3	3 : 2 : 1	3 : 2 : 1	3 : 2 : 1	2 : 2 : 2

Примечание: >Л – $> 8.4 \times 10^9$ кл/л, <Тх – $< 0.5 \times 10^9$ кл/л, <Т – $< 0.7 \times 10^9$ кл/л, >СОЭ – > 14.9 мм/ч, <СОЭ – < 4.9 мм/ч, >М – $> 0.8 \times 10^9$ кл/л, <М – $< 0.2 \times 10^9$ кл/л; I–VI – снижающиеся итоговые уровни отличий; Т : В : Н – Т- и В-зависимые, Н – неспецифическое звено; 1–3 – ранги отличий.

солотным значениям (АЗ); 2 – выделение с помощью ЧА-тестов с запредельными (очень высокими или низкими) величинами; 3 – отбор ключевых показателей при совпадении двух видов анализа; 4 – составление слагаемых ФРИС с помощью К_j (например, $L_3^+ T_x^- T_2^-$ означает 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 сортировки пациентов на 10 отдельных групп были избраны следующие кластеры: 1) клинические формы БА (сБА, экБА, энБА); 2) критические значения вариаций 2–3 степени ключевых лабораторных маркеров – повышенная и пониженная СОЭ (>СОЭ, <СОЭ), моноцитоз (>М) и моноцитопения (<М), увеличение содержания лейкоцитов (>Л), дефицит Т-хелперов (<Тх) и Т-клеток (<Т). Поскольку в сформированных группах количество пациентов составляло от 30–83 до более 100 человек, эти выборки были высокорепрезентативными.

У объединенной группы больных сБА в остром периоде заболевания регистрировалось снижение содержания гемоглобина, эритроцитов, Т- и В-клеток, регуляторных Т-субпопуляций лимфоцитов на фоне накопления лейкоцитов, незрелых

гранулоцитов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и молекул средней массы (МСМ). При этом ЧА выявил достоверную стимуляцию 2–3-ей степени содержания Л, эозинофилов (Эф), палочкоядерных нейтрофилов (П), М, Т- и В-лимфоцитов, ЦИК со снижением у других больных уровней СОЭ, Эф, М, Т-клеток, Т-цитотоксических лимфоцитов (Тц) и Тх. Таким образом, по ряду тестов (СОЭ, Эф и М) у разных больных наблюдалась достоверная вероятность как увеличения, так и снижения этих параметров.

В табл. 1 приведены итоги использования 8 видов формализованной ранговой оценки вариаций слагаемых иммунолабораторного статуса десяти групп больных БА.

Математический анализ полученных данных показал: если обобщенные лабораторные показатели, в основном, демонстрировали непараметрическое распределение с предельным уровнем вариаций параметров, то в группах, отобранных согласно патогенезу и маркерным лабораторным показателям, нормальность оказалась близкой к 100%, а вариации существенно сниженными, что свидетельствует о повышении однородности популяций больных БА в группах относительно объединенной популяции.

Из табл. 1 следует, что вариации лабораторных параметров существенно зависели от наличия у пациентов сигнальных лабораторных маркеров.

Например, согласно снижающейся ранговой оценке, достоверные итоговые изменения лабораторных показателей были обнаружены в следующей последовательности: экБА → >М → сБА, энБА, >Л, <Т → <Тх, <СОЭ → <М → >СОЭ.

Столь же дифференцированными оказались и панели ключевых параметров иммунных расстройств в ФРИС: сБА = $L_2^+ T_{x_2}^- T_2^-$; экБА = $L_3^+ T_{ц_2}^+ T_{x_2}^+$; энБА = $P_3^+ T_2^- L_2^+$; >Л = $L_2^+ MCM_2^+ T_{x_2}^-$; <Тх = $T_{x_2}^- T_2^- B_2^-$; <Т = $T_2^- T_{x_2}^- T_{ц_2}^-$; >СОЭ = $COЭ_3^+ ЦИК_2^- P_2^+$; <СОЭ = $MCM_1^+ COЭ_3^- P_3^+$; >М = $M_3^+ MCM_1^- P_3^+$; <М = $M_2^- T_{x_2}^+ B_2^-$. Расшифровка формул показывает, что у пациентов с сБА отмечалась средняя выраженности стимуляция числа лейкоцитов на фоне дефицита Т-клеток и Тх; при экБА – рост уровня лейкоцитов, Тц и Тх; при энБА – накопление палочкоядерных клеток и лейкоцитов и недостаточность Т-лимфоцитов. У больных с лейкоцитозом, кроме роста количества лейкоцитов, наблюдалось увеличение иммуноактивных МСМ и уменьшение Т-хелперов, а у пациентов со снижением Тх – недостаточность основных субпопуляций Т-лимфоцитов. При дефиците Т-лимфоцитов отмечалось также падение уровня ключевых субпопуляций В-клеток. Возрастание СОЭ сопровождалось уменьшением образования ЦИК и стимуляцией уровня палочкоядерных гранулоцитов, тогда как при снижении этого показателя развивалось повышение МСМ и палочек. Моноцитоз ассоциировался с повышением палочкоядерных гранулоцитов – показателей активации костного мозга – и небольшим снижением агрессивных МСМ. С другой стороны, моноцитопения была связана с подавлением накопления МСМ и В-лимфоцитов наряду с возрастанием Т-хелперов. Однако при сопоставлении порядка расположения опорных показателей в формулах, векторов и степени изменений случаев повторов в составе ФРИС не было. Анализ распределения ключевых параметров ФРИС по основным звеньям иммунитета Т : В : Н выявил его значительную вариабельность у больных из разных групп. Так, у пациентов с сБА соотношение составило 1 : 3 : 2; энБА – 2 : 3 : 1; >Л – 2 : 2 : 2; <Тх – 1 : 1 : 2; <Т – 1 : 3 : 3; >СОЭ – 3 : 2 : 1 и др. Эти данные свидетельствуют, что точечный механизм иммунопатологии при БА зависит от клинических форм и лабораторных маркеров.

Таким образом, в рандомизированной группе больных с БА обнаружены 10 подгрупп, с различной выраженностью и характером иммуногематологических изменений. Сигнальными маркерами этих особенностей являются патогенез заболевания, критические значения уровня лейкоцитов, Т-клеток, Т-хелперов, СОЭ и моноцитов. Обнаруженные закономерности свидетельствуют о веро-

ятности вариабельной реакции иммунного гомеостаза на патологический процесс, что имеет теоретическое и практическое значение, поскольку позволяет, с одной стороны, уточнить патогенез заболевания, с другой – выявить группы риска, с третьей – модифицировать проводимое лечение. В принципе, такие же данные были получены при обследовании лиц с рассеянным склерозом, церебро-сосудистыми и некоторыми вирусными заболеваниями (Земсков и др., 2003, 2013, 2017, 2018б; Луцкий и др., 2016).

ФЕНОМЕН ВЛИЯНИЯ ПАТОГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ИММУНОПАТОЛОГИЮ И ЕЕ КОРРЕКЦИЮ

Под наблюдением находилось 120 больных с гнойно-воспалительными заболеваниями (ГВЗ) различного генеза: обострение глубокой пиодермии (ОГП), обострение хронического пиелонефрита (ОХПН) и обострение сальпингоофорита (ОХСО).

У всех пациентов до и после традиционного лечения с модулятором галавитом определяли рутинные гематологические маркеры воспаления, иммунные показатели, метаболические параметры свободно-радикального окисления (СРО) липидов и белков, антиоксидантной системы (АОС), специфические для конкретных заболеваний бактериологические и клинические показатели. Полученные клинико-лабораторные показатели группировали с определением степени вариаций, формализовали в виде формул гематологических (ФГР), иммунных (ФРИС), метаболических (ФМР) расстройств, мишеней лечения с галавитом (ФМИ) и одного модулятора (ФМИсоб) независимо от традиционного лечения. Ранговым методом (табл. 2 и 3) оценивали эффективность комплексной терапии больных (Земсков и др., 2013, 2017).

Результаты табл. 2 свидетельствуют, что все 3 варианта ГВЗ индуцируют универсальную реакцию накопления гематологических маркеров воспаления на фоне лимфопении у ОГП и у ОХПН и моноцитоза у ОХСО. Качественные ключевые вариации иммунной системы оказались дифференцированными. Так, при ОГП обнаружен дисбаланс цитокинов, на фоне накопления клеток с маркером апоптоза, при ОХПН – активация В-зависимых параметров и Т-цитотоксических лимфоцитов, а при ОХСО – повышение образования ФНО и IgG с уменьшением уровня Т-клеток. Сигнальные метаболические изменения выражались в дисбалансе неферментативных и снижении ферментативных механизмов АОС, либо в общей диспропорции и несостоятельности всех слагаемых АОС. Итоговая выраженность патологии по рангам оказалась максимальной при ОХПН, средней – при ОХСО и менее выраженной – при ОГП.

Таблица 2. Влияние патогенеза ГВЗ на формализованную оценку иммунологических показателей больных в остром периоде ГВЗ

Заболевания	Ключевые параметры				Сумма рангов/отличия
	сгруппированные показатели	ФГР	ФРИС	ФМР	
ОГП	$G_2^H I_2^H M_2^H$	$L_3^+ N_3^+ L\Phi_2^-$	$CD95L\Phi_3^+ НКц_3^+ ИЛ-6_3^+$	$OШ_2^+ OAA_2^- BE_3^+$	6/III
ОХПН	$G_1^H I_1^H M_1^H$	$L_3^+ N_3^+ L\Phi_2^-$	$B_3^+ MCM_2^+ Tц_3^+$	$BE_2^+ OAA_2^- СОД_2^-$	3/I
ОХСО	$G_1^H I_2^H M_1^H$	$L_2^+ H_2^+ M_2^+$	$\PhiНО_3^+ IgG_3^+ T_2^-$	$OAA_3^- BE_3^+ СОД_2^-$	4/II

Примечание: Г, И, М – сгруппированные гематологические, иммунные, метаболические показатели; 1,2,3 – ранги отличий от нормы (1 – > 66%, 2 – 33–66%, 3 – < 33% параметров); вектор $^{+/-}$ и степень $_{1,2,3}$ изменений ключевых тестов; I–II–III – значительные, средние, незначительные итоговые отличия; Н – нейтрофилы, ЛФ – лимфоциты, НКц – цитотоксические НК-клетки, ФНО – фактор некроза опухоли, ОШ – основания Шиффа, ВЕ – витамин Е, СОД – супероксиддисмутаза, ОАА – общая антиокислительная активность плазмы. ФГР – формула гематологических, ФРИС – иммунных, ФМР – метаболических расстройств.

Таблица 3. Влияние патогенеза ГВЗ на эффекты иммунокорректора галавита

Заболевания	Сгруппированные показатели	ФМИ	ФМИсоб	Сумма рангов/отличия
ОГП	$G_1^1 I_1^3 B_1^1 K_1^1$	$ИЛ-4_3^+ \PhiНО_3^- CD95L\Phi_3^+$	$\PhiНО_3^- CD95IgM_2^+$	10/I
ОХПН	$G_1^1 I_2^1 B_1^2 K_2^1$	$\PhiП_3^+ ИЛ-4_3^+ Tr_3^+$	$ИЛ-4_2^+ \PhiП_3^+ Tr_3^+$	11/II
ОХСО	$G_3^1 I_1^3 B_1^2 K_1^1$	$\PhiЧ_3^+ ИЛ-4_3^+ НКТ_3^+$	$НКТ_3^+ ЦИК_3^- IgM_3^-$	13/III

Примечание: числитель – степень отличий показателей от исходного уровня (мобильный эффект), знаменатель – степень отличия от нормативного уровня здоровых лиц (нормализующий эффект), Б – бактериологические, К – клинические параметры; остальные показатели см. выше.

Данные табл. 3 свидетельствуют, что максимальная количественная клинико-лабораторная эффективность галавита была показана у пациентов с ОГП, далее – ОХПН и затем – ОХСО. Качественные механизмы комбинации традиционного лечения с модулятором (ФМИ) у пациентов с разными ГВЗ оказались дифференцированными по двум–трем слагаемым из трех. При этом расчетная собственная активность галавита (ФМИсоб) оказалась персонифицированной у пациентов в зависимости от генеза патологического процесса. Так, при ОГП препарат преимущественно влиял на провоспалительный цитокин ФНО, CD95-лимфоциты и IgM. Тогда как при ОХПН – на противовоспалительный ИЛ-4, фагоцитарный показатель (ФП) и Т-регуляторы (Tr), а при ОХСО – на тимусзависимые натуральные киллеры (НКТ), ЦИК и IgM.

ФЕНОМЕН “ПАУТИНЫ” ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ

Имеющиеся данные свидетельствуют о принципе многокомпонентности реагирования иммунной системы на любые индукторы. Одним из маркеров этой закономерности является число сильных связей иммунологических парамет-

ров пациента (коэффициент корреляции больше 0.6). Из литературы известно, что развитие патологии уменьшает, а ремиссия и проведение адекватного лечения, наоборот, увеличивают число коррелятивных связей между показателями иммунной системы (Земсков и др., 2013, 2017, 2018а,б).

Как следует из рис. 1 и 2, у здоровых людей напряжение в иммунной системе, определяемое по числу ассоциаций сигнальных параметров ФРИС с другими гематоиммунными тестами, составляет 53, у больных с гипертоническим кризом значительно меньше – 35. Что же касается качественных характеристик феномена, то он включает широчайший спектр иммунобиохимических показателей.

Таким образом, реакция иммунной системы на раздражение является комплексной и возникает по принципу паутины, когда воздействие на один параметр обуславливает модификацию всей структуры ассоциаций в целом.

ФЕНОМЕН СОХРАНЕНИЯ ПРОФИЛЬНОСТИ МОДУЛЯЦИИ

Этот феномен сохраняется при стандартной патологии иммунного статуса при различных за-

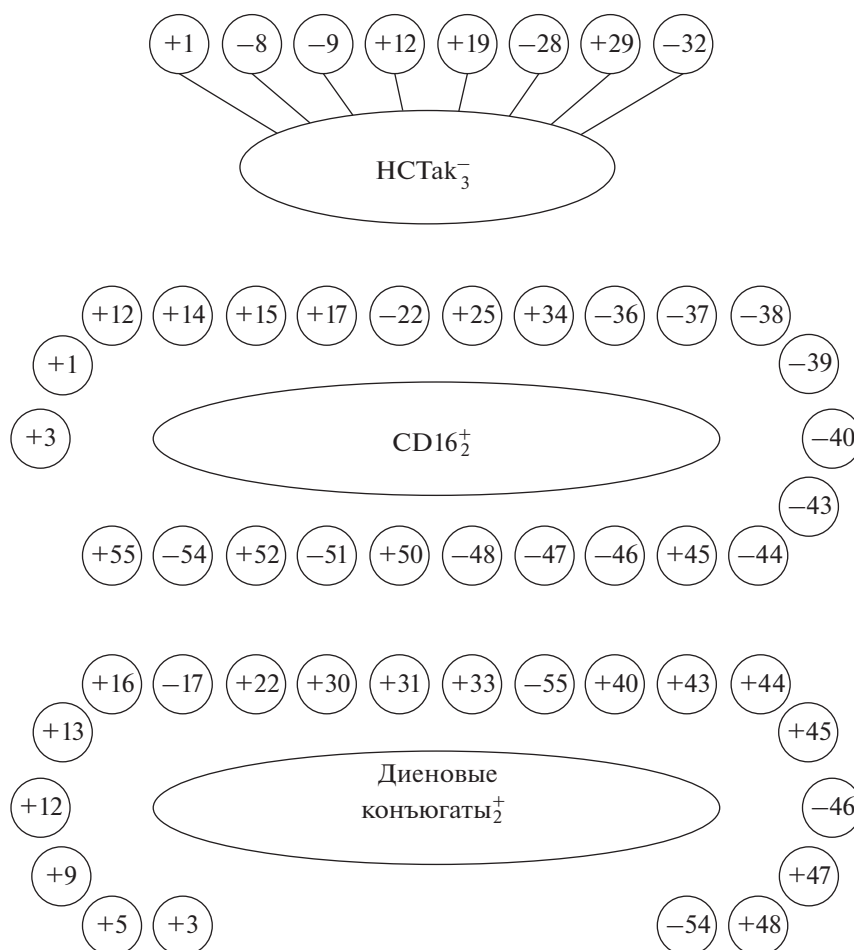


Рис. 1. Корреляционные связи параметров у здоровых лиц. Обозначения (здесь и на рис. 2): 1 – эритроциты, 3 – Л, 4 – Эф, 5, 6 – палочко- и сегментоядерные нейтрофилы, 7 – Лф, 8 – М, 9 – СОЭ, 10 – $CD3^+$, 11 – $CD4^+$, 12 – $CD8^+$, 13 – $CD16^+$, 14 – $CD19^+$, 15 – IgG, 16 – IgM, 17 – IgA, 18 – ЦИК, 19 – $CD11b^+$, 20 – ФП, 22 – НСТсп (спонтанное восстановление нитросинего тетразолия), 23 – НСТак (стимулированное восстановление НСТ), 25 – ИЛ-8, 27 – АСАТ (ас-партатаминотрансфераза), 29 – общий билирубин, 30 – мочевины, 31 – холестерин, 32 – липопротеиды, 33 – амилаза крови, 34 – общий белок, 35 – малоновый диальдегид, 36 – диеновые конъюгаты, 37 – кетодиены, 38 – ОШ, 39 – ВЕ, 40 – общие тиолы, 41 – небелковые тиолы, 43 – восстановленный глутатион, 44 – ОАА, 45 – арабиноза, 46 – СОД, 47 – каталаза, 48 – пероксидаза, 50 – глутатионпероксидаза, 51 – глутатионредуктаза, 52 – перекисная резистентность эритроцитов, 53 – метаболиты оксида азота, 54 – кольцевые остатки аминокислот, 55 – битиризиновые сшивки, +/- – положительная и отрицательная корреляция показателей.

болеваниях (Земсков и др., 1999, 2003, 2008). В специальном исследовании изучали влияние нуклеината натрия (натриевая соль дрожжевой низкомолекулярной РНК) на исходное снижение маркерного показателя – количества Т-лимфоцитов у пациентов, страдающих различными заболеваниями и имеющих вторую–третью степень исходного снижения сигнального параметра.

Как следует из данных рис. 3, во всех случаях (14 нозоформ и более 300 больных) нуклеинат натрия достоверно стимулировал существенно сниженное количество общих $CD3^+$ -лимфоцитов.

ФЕНОМЕН ИММУНОМОДУЛЯЦИИ

Одним из постулатов клинической иммунологии является наличие у иммунокорректоров не-

ких фиксированных паспортных характеристик (Иммунотерапия, 2012, 2018; Новиков, Новиков, 2009), однако научные данные последних лет не подтверждают эту закономерность.

Под модуляцией понимают нормализацию функции иммунной системы через стимуляцию сниженных и супрессию завышенных ее параметров. В принципе, этот феномен воспроизводит закон Вильдера. Сложилось так, что он, в основном, принимается на веру, то есть является аксиомой. Для его доказательства было проведено обследование 200 больных, страдающих заболеваниями различного генеза, разделенных на 8 рандомизированных групп, получающих традиционное для каждой нозоформы лечение и его комбинацию с модулятором тимогеном. До и после лечения у пациентов определяли от 26 до 32 по-

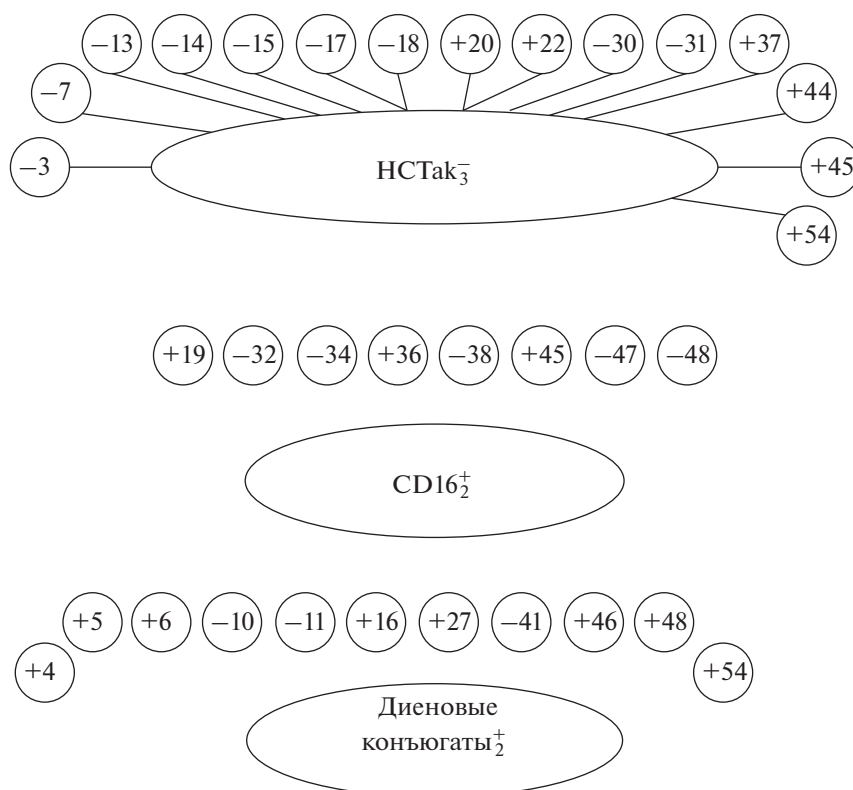


Рис. 2. Корреляционные связи ключевых параметров у больных гипертоническим кризом.

казателей иммунного статуса, характеризующих его основные звенья, гематологические и иные маркеры. Количественный критерий оценки – расчет процента достоверно сниженных и отдельно увеличенных параметров относительно уровня нормы до лечения или относительно исходных значений после терапии. Итоговую эффективность воздействий характеризовали разницей стимулированных (+) или подавленных (–) лабораторных показателей у больных до и после лечения (Земсков и др., 2013, 2017, 2018а,б).

Под наблюдением находилось 8 групп пациентов, страдающих облитерирующим атеросклерозом (ОА), тромбангиитом (ТА), гиподермальным и дермальным ангиитами (ГА, ДА) по 25 человек в каждой (Земсков и др., 1999, 2003, 2008, 2017).

Как следует из данных табл. 4, у больных с преобладанием исходного снижения (–) иммунологических показателей (ОА – 19% и ТА – 28%) наблюдалась достоверная стимуляция (+) от исходного уровня количества параметров под влиянием Ти (21 и 21% соответственно). У страдающих ГА и ДА с альтернативной тенденцией – преимущественной активацией (+) исходной реактивности (ГА – 30% и ДА – 17%) – вектор действия тимогена оказался отрицательным (19 и 19% соответственно). Складывается впечатление, что вектор эффекта иммуномодуляции на-

прямую зависит от изменений исходного иммунного статуса больных.

ФЕНОМЕН МАЯТНИКА

Это соотношение стимуляции и супрессии иммунных реакций в процессе лечения заболеваний. Известно, что биологические процессы подвержены определенной вариабельности, имеющей физиологическую и патологическую направленность. Мы постулируем, что изменения на 33% (III ранг) в пределах достоверной стимуляции/супрессии величин изученных параметров являются физиологическими, несущественными ($p > 0.05$), средними (II ранг) – 33–66% или значимыми (I ранг) – > 66% ($p < 0.05$ в обоих случаях). Отсутствие колебаний в живой системе исключается (Земсков и др., 2017, 2018б).

Под наблюдением находилось более 250 лиц, страдающих ГВЗ и НВЗЛ (неспецифические воспалительные заболевания легких). Все больные получали традиционное для каждого заболевания лечение либо его комбинацию с модулятором галавитом при ГВЗ или тимогеном – при НВЗЛ. До начала лечения и через 2–3 нед. после начала все пациенты подвергались стандартному гематоиммунологическому обследованию. Для интерпретации вариаций показателей использовались ме-

тоды формализованной математической оценки. Для этого лабораторные показатели пациентов группировали по пяти основным звеньям иммунитета – рутинному гематологическому (Л, Лф, зрелые и незрелые гранулоциты, М, СОЭ), клеточному (Т-клетки, натуральные киллеры, их субпопуляции), гуморальному (В-лимфоциты, Ig разных классов, МСМ, ЦИК), фагоцитарному (клетки с рецепторами адгезии, поглотительная и метаболическая способность нейтрофилов), цитокиновому (про- и противовоспалительные цитокины) и оценивали их ранговым методом (Иммунные расстройства..., 2007; Земсков и др., 2017).

Данные табл. 5 показывают, что при ГВЗ и НВЗЛ тесты, сгруппированные по 5 звеньям иммунитета, до лечения были достоверно изменены от нормативного уровня здоровых лиц с преобладанием стимулирующего вектора над супрессорным.

При детальном анализе у больных с ГВЗ гематологические маркеры воспаления и показатели гуморальной защиты существенно повышались (I), тогда как клеточные и фагоцитарные показатели снижались до меньшего (II), но достоверного уровня от нормативных значений. При НВЗЛ все сгруппированные по звеньям лабораторные параметры были активированы до среднего достоверного уровня, тогда как фагоцитарные и клеточные, наоборот, подавлены. При этом стимулирующий потенциал в целом при заболеваниях легких был предпочтительно высоким, а вариации Т-зависимых параметров оказывались разнонаправленными.

Таким образом, в острой стадии ГВЗ различного генеза было установлено формирование разнонаправленных относительно стимуляции/супрессии и сгруппированных по звеньям иммунитета лабораторных показателей. В стадии ремиссии заболеваний, после проведения базового лечения, полностью устранилась супрессорная и сохранилась достоверная стимулирующая динамика всех пяти звеньев иммунитета. Дополнительное назначение больным корректора галавита обусловило нормализацию гематологических, фагоцитарных

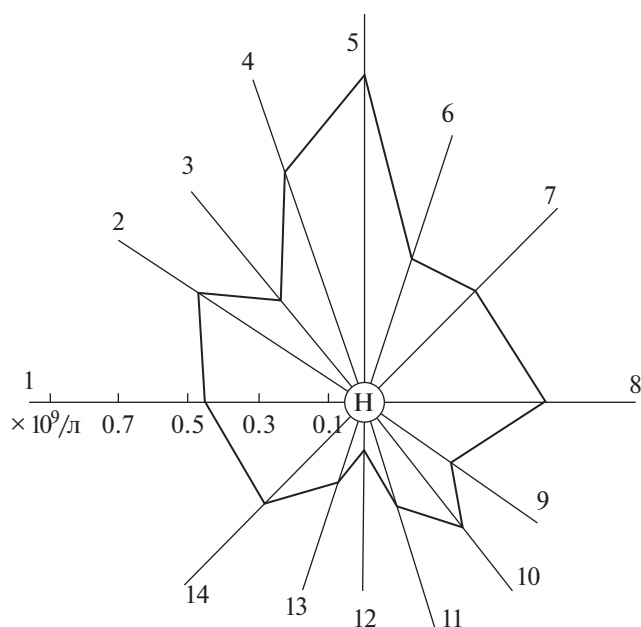


Рис. 3. Позитивная динамика количества Т-клеток после приема нуклеината натрия у больных с исходным дефицитом этого показателя: 1 – ревматоидный артрит; 2 – ревматизм; 3 – бронхиальная астма; 4 – хронический бронхит; 5 – затяжная пневмония; 6 – язва желудка; 7 – язва двенадцатиперстной кишки; 8 – циррозы печени; 9 – пиелонефрит; 10 – дизентерия; 11 – сифилис; 12 – глаукома; 13 – секреторный средний отит; 14 – гнойная инфекция мягких тканей. Отличия показателей достоверны ($p < 0.05$).

и цитокиновых маркеров, но не иммунных клеточных и гуморальных показателей.

У пациентов с НВЗЛ в стадии ремиссии практически сохранился исходный характер иммунопатологии – активация гематологических, иммунных клеточных, гуморальных и цитокиновых маркеров и в то же время подавление Т-зависимых и фагоцитарных маркеров. Тимоген на данной клинической модели проявил иммуномодулирующие свойства – снизил накопление гематологических, иммунных клеточных и цитокиновых параметров и одновременно устранил торможение Т-зависимого и фагоцитарного звеньев иммунитета.

Таблица 4. Эффект иммуномодуляции тимогеном

Нозоформа	Воздействие	% измененных показателей			Нозоформа	Воздействие	% измененных показателей		
		–	+	Δ			–	+	Δ
ОА	Фон (нет)	41	22	–19	ГА	Фон (нет)	12	42	+30
	Ти	13	34	+21		Ти	31	12	–19
ТА	Фон (нет)	47	19	–28	ДА	Фон (нет)	12	29	+17
	Ти	13	34	+21		Ти	31	12	–19

Примечание: –/+ – достоверная супрессия или стимуляция показателей, Δ – их разница, Ти – тимоген.

Таблица 5. Вектор преимущественных вариаций сгруппированных показателей после моноиммунотерапии больных с ГВЗ и НВЗЛ в ранговой оценке

Звенья иммунитета	Ранги отличий					
	общая	стимуляция	супрессия	общая	стимуляция	супрессия
	ГВЗ			НВЗЛ		
Сумма показателей	II/II/III	II/II/II	III/III/III	I/II/III	II/II/II	II/III/III
Гематологические	I/II/III	I/II/III	III/III/III	II/II/III	II/II/II	III/III/III
Клеточные	II/II/II	III/II/II	II/III/III	I/II/II	II/II/II	II/II/III
Гуморальные	I/II/II	I/I/II	III/III/III	I/II/II	II/I/I	III/III/III
Фагоцитарные	II/II/II	III/II/III	II/III/III	I/II/II	III/III/III	II/II/II
Цитокиновые	II/II/II	III/II/III	III/III/III	I/III/III	II/II/III	III/III/III

Примечание: I – значительные изменения > 66% показателей ($p < 0.05$); II – средние изменения 33–66% показателей ($p < 0.05$); III – незначительные – < 33% показателей ($p > 0.05$); исходные данные до традиционного лечения и данные после традиционного лечения + галавит у больных с ГВЗ или в группе НВЗЛ после традиционного лечения + тимоген).

ФЕНОМЕН АЛЬТЕРНАТИВНОСТИ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ

Специфичность и неспецифичность иммунного реагирования

Иммунные реакции всегда конкретны, но при этом подвержены неспецифической регуляции. К регуляторным факторам относят тимусные, миелопептидные, интерлейкиновые и интерфероновые. К ним же принадлежат эндогенные гормоны, протеолитические и гликолитические ферменты, система комплемента, продукты катаболического разрушения иммунных глобулинов F(ab)₂ и Fc-фрагменты, модулирующие иммунный ответ, а также альбуминовый фактор печени, временно инактивирующий аффинную специфичность IgM (Земсков и др., 2017, 2018а,б).

Стимуляция и супрессия иммунного реагирования

Эти состояния изучены при комплексном лабораторном обследовании более 200 пациентов со сложным патогенезом заболеваний, к которым относятся рассеянный склероз в стадии обострения и ремиссии, 8 видов церебро-васкулярных заболеваний, вирусный гепатит В, также среди пациентов были носители HbsAg (австралийского антигена) (Земсков и др., 2008, 2018а). У пациентов с рассеянным склерозом в стадии обострения установлено, что 70% иммунных показателей были достоверно повышены, а 30% находились в пределах физиологической нормы. В стадии стабилизации эта динамика оказалась 50 на 50%. При всех других нозоформах количество увеличенных параметров составило 25–62%, а сниженных 19–62%. В целом доминирование активированных иммунных параметров было превалирующим. Лишь у носителей HbsAg преимущество было за иммуносупрессией (69 на 39%).

ЕДИНСТВО И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ

Доказательством функционального единства и вариабельности регулирующих систем организма является феномен анафилактического шока, который индуцируется реакцией иммунной системы на аллерген, обуславливающий выброс биогенных аминов, изменение эндокринологического статуса и поведенческих реакций нервной системы (Калинина и др., 2008; Новиков Д., Новиков П., 2009; Хаитов и др., 2009; Хаитов, 2011; Покровский и др., 2013).

Иммунокомпетентная сфера организма способна продуцировать вещества крайне высокой биологической активности. К ним относятся регуляторные пептидные гормоны, моноциты, лимфоциты и макрофаги селезенки, синтезирующие АКТГ, эндорфины. В костном мозге образуется мет-энкефалин, бета-эндорфин, а в тимусе – лей- и мет-энкефалины. Установлено эндокриноподобное действие иммунных медиаторов интерферонов, интерлейкинов, а также иммунотропное действие гормонов надпочечников, щитовидной, поджелудочной желез, половых стероидов.

Региональность и системность иммунного реагирования

Для сохранения гомеостаза организма реализуется несколько уровней защиты – региональный, местный, общеорганизменный и системный, обусловленный функциональной связью иммунной и метаболической систем (Хаитов и др., 2009). Региональный иммунитет обеспечивает защиту покровов и органов организма, непосредственно сообщающихся с внешней средой (кожа, мочеполовые органы, легкие, желудочно-кишечный тракт). Системный – подразумевает функциональную связь иммунной системы с ме-

таблическим иммунитетом, поскольку иммунные функции организма постоянно осуществляются на фоне метаболических процессов, действия на организм различных биологических агентов, лекарственных препаратов, особенностей питания и др. (Прокопенко, Бровкина, 2003; Земсков и др., 2018а,б, 2019).

“Дезинтеграция” и интеграция иммунного реагирования

При патологическом и физиологическом разрушении чужеродных и собственных клеток высвобождаются эндогенные биологически активные вещества: R-белки, трансфер-фактор, эндотоксины, высоко- и низкомолекулярные нуклеиновые кислоты, белки острой фазы и др., которые в начале процесса способствуют индукции иммунопатологии, а позже — активации и интеграции иммунных клеточных, гуморальных, фагоцитарных, цитокиновых и метаболических реакций. Например, образование C-реактивного белка уже в первые 6–8 ч от начала болезни и его последующая кинетика позволяют использовать этот маркер в качестве индикатора дебюта, а также для хронизации или прогноза некротических и воспалительных процессов при хронических и острых воспалительных заболеваниях, вирусных, бактериальных инфекциях, аллергии, ревматизме и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оказалось, что в клинической иммунологии работает принцип альтернативности практически всех иммунных реакций и составляющих. Более того, иммунная система глубоко интегрирована в другие системы организма и функционирует с ними в комплексе. Она вариативно (дифференцированно) реагирует в зависимости от очень многих причин: патогенеза заболевания, сопутствующих осложнений, метаболического статуса, накопления различных биоактивных компонентов и т.д. По существу, она работает по принципу “паутины”, то есть ключевого закона нелокальности окружающего мира.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнялась в рамках Программы плановых исследований НИР в Воронежском государственном медицинском университете им. Н.Н. Бурденко и в Национальном медицинском исследовательском центре хирургии им. А.В. Вишневского, Москва.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. Разрешения от каждого из включенных в исследование участников и информированное добровольное согласие не требуются, поскольку пациенты подвергались исследованиям в плане оказания медицинской помощи, предусмотренной Минздравом России в условиях стационарного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В.* Клиническая иммунология. Учебник. М.: МИА, 1999. 604 с.
- Земсков А.М., Земсков В.М., Сергеев Ю.В. и др.* 1000 формул клинической иммунологии. М.: Медицина для всех, 2003. 332 с.
- Земсков А.М., Земсков В.М., Есауленко И.Э. и др.* Новые принципы оценки и коррекции иммунологических расстройств. М.: Триада-Х, 2008. 336 с.
- Земсков А.М., Земскова В.А., Попов В.И. и др.* Иммунология. Учеб. пособие. Воронеж: Научная книга, 2013. 593 с.
- Земсков А.М., Земсков В.М., Земскова В.А. и др.* Настольная книга клинического иммунолога. Теоретические, практические и прикладные аспекты клинической иммунологии на современном этапе. М.: Триада-Х, 2015. 704 с.
- Земсков А.М., Есауленко И.Э., Черешнев В.А. и др.* Курс лекций по клинической иммунофизиологии. Воронеж: РИТМ, 2017. 1048 с.
- Земсков А.М., Черешнев В.А., Ревизивили А.Ш. и др.* Проблемы клинической иммунологии XXI века. М.: Научная книга, 2018а. 320 с.
- Земсков А.М., Черешнев В.А., Ревизивили А.Ш. и др.* Проблемы клинической иммунологии XXI века. II. Естественные и медикаментозные механизмы регуляции иммунологического гомеостаза. М.: Научная книга, 2018б. 286 с.
- Земсков А.М., Земсков В.М., Луцкий М.А. и др.* Иммуно-метаболические ассоциации при заболеваниях сложного генеза // Успехи соврем. биол. 2019. Т. 139. № 6. С. 577–582.
- Иммунология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / Ред. Р.М. Хаитов. М.: E-noto, 2016. 504 с.
- Иммунотерапия. Руководство для врачей / Ред. Р.М. Хаитов, Р.И. Атауллаханов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 669 с.
- Иммунотерапия. Руководство для врачей. 2-е издание, переработанное и дополненное / Ред. Р.М. Хаитов, Р.И. Атауллаханов, А.Е. Шульженко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 768 с.
- Иммунные расстройства и их коррекция при гнойно-воспалительных процессах. М.: Триада-Х, 2007. 159 с.

- Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В., Шуленин С.Н.* Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. М.: Эксмо, 2008. 494 с.
- Луцкий М.А., Земсков А.М., Савиных В.П.* Рассеянный склероз. Современные аспекты этиопатогенеза, диагностики, особенности клинического течения и лечения. Воронеж: ВГМУ, 2016. 167 с.
- Новиков Д.К., Новиков П.Д.* Клиническая иммунопатология. М.: Медицинская литература, 2009. 449 с.
- Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К.* Инфекционные болезни и эпидемиология. Учебник. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1008 с.
- Прокопенко Л.Г., Бровкина И.Л.* Иммунометаболические нарушения и их коррекция // Окислительный энергетический и иммунный гомеостаз / Ред. Л.Г. Прокопенко, А.И. Лазарев, А.И. Конопля. Курск: КГМУ, 2003. С. 13–34.
- Хаитов Р.М.* Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 570 с.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А.* Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 345 с.
- Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г.* Иммунология. Норма и патология. М.: Медицина, 2010. 762 с.
- Черешнев В.А., Шмагель К.В.* Иммунология. Учебник для студентов образовательных учреждений высшего профессионального образования. М.: Центр стратегического партнерства, 2014. 519 с.
- Zemskov A., Zemskov V.* An integral concept of regulation immune homeostasis // J. Clin. Exp. Patol. 2016. V. 6. Iss. 2. P. 2–5.
- Zemskov V.M., Zemskov A.M., Suchkov S.V., Parshenkov A.V.* Tactic- and strategy- affiliated policy to drive clinical immunology ahead and to secure the future // Anat. Physiol. Curr. Res. 2016. V. 6. Iss. 3. P. 2–8.
- Zemskov A.M., Zemskov V.M., Lutsky M.A., Suchkov S.V.* Metabolic immunity as a factor in assessing the reactivity of the body // Biol. Bull. Rev. 2018. V. 8. № 4. С. 319–327.

Unorthodox Clinical Immunology Phenomena

A. M. Zemskov^a, V. A. Zemskova^a, and V. M. Zemskov^{b, *}

^aBurdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

^bVishnevsky National Medical Surgery Research Center, Moscow, Russia

*e-mail: arturrego@yandex.ru

As a result of our own research and analysis of the literature, unorthodox phenomena and signal laboratory markers of an alternative response of the immune system to pathology were established – specificity and non-specificity, stimulation and suppression, unity and variability, regionality and systematic, “disintegration” and integration, modulation and association, as well as the profile of immunocorrection.

Keywords: immune response, specificity, stimulation, suppression, regionality, systematic, modulation, profile of immunocorrection