

УДК 616.9-08-071(076.5)

ПРОТИВОРЕЧИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ. ПОЛЕЗНЫЕ И ВРЕДНЫЕ СВОЙСТВА ИММУНОТЕРАПИИ

© 2021 г. В. М. Земсков¹, *, А. М. Земсков², В. В. Нейманн³,
К. Н. Пронько⁴, В. А. Земскова², В. С. Демидова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского, Москва, Россия

²Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

³VRFD SA, Lugano, TICINO, Switzerland

⁴Facecontrol Systems, Moscow, Russia

*e-mail: arturrego@yandex.ru

Поступила в редакцию 05.11.2020 г.

После доработки 05.11.2020 г.

Принята к публикации 05.11.2020 г.

На основании данных литературы и собственных исследований представлена информация о позитивных и побочных эффектах иммунотропных препаратов вакцин, сывороток, иммунных глобулинов, иммуносупрессоров и модуляторов, способов оптимизации применения, профилактики осложнений.

Ключевые слова: вакцины, сыворотки, цитостатики, иммуномодуляторы

DOI: 10.31857/S0042132421020101

ВВЕДЕНИЕ

Проблема иммунотропных препаратов в настоящее время является важнейшим аспектом клинической иммунологии. К сожалению, применение этих препаратов нередко осуществляется не только специалистами иммунологами, но и врачами других медицинских специальностей, которые не всегда правильно ориентированы по их применению, тем более мало знакомы с их “вредным” эффектом. Задача данного сообщения состоит в обсуждении различных аспектов действия иммунотропных препаратов с целью помочь не только иммунологам, но и врачам других специальностей не делать ошибок при назначении иммунотерапии, а еще лучше, чтобы они предоставили эту возможность только клиническим иммунологам.

ВАКЦИНЫ И АНАТОКСИНЫ

Вакцины и анатоксины представлены живыми, убитыми корпускулярными, химическими, синтетическими фрагментами микроорганизмов, нейтрализованными токсинами бактерий и т.д. Через несколько суток или недель после вакцинации они моделируют инфекционную патологию без клинических проявлений с формированием активного иммунитета.

Достижением вакцинологии является создание эффективных профилактических препаратов против 26 инфекций. В принципе любая вакци-

нация с одной стороны является протезированием (подготовкой) иммунной системы к встрече с инфекционным агентом, а с другой – иммунокорректирующим воздействием, поскольку у больных индуцируются или стимулируются специфические и неспецифические иммунные защитные реакции против конкретных антигенов (Петров, Хаитов, 2011; Ющук, 2014).

Патогенные эффекты вакцин

Побочное действие (реактогенность) проявляется в индукции невыраженных морфофункциональных изменений, не связанных с формированием иммунитета, к которым относятся недомогание, небольшое повышение температуры, неярко выраженные местные реакции и др.

Поствакцинальные (прививочные) реакции – это слабые, средние или сильные клинические и лабораторные признаки нестойких патологических изменений в организме, связанные с вакцинацией, обуславливающей накопление анамнестических, аутоагрессивных антител, медиаторов аллергии, дисбаланс тромбоцитов, лейкоцитов и эозинофилов, лимфоцитов, сывороточную болезнь, нефропатии, поражения нервной системы.

Поствакцинальные осложнения представляют собой клинические проявления стойких патологических изменений, связанных с вакцинацией. К ним относятся общие, обусловленные лихорадкой, головной болью, тошнотой и рвотой, и местные изменения, проявляющиеся при паренте-

ральном введении в виде отека, гиперемии, инфильтратов, регионарного лимфаденита, при аэрозольном применении — в катаральных явлениях со стороны верхних дыхательных путей, конъюнктивите, а при энтеральном — в тошноте, рвоте и болях в животе.

При иммунизации убитыми, химическими вакцинами и анатоксинами осложнения однотипны, тогда как при введении живых бактериальных и вирусных препаратов они «специфичны».

Вакцинальный инцидент представляет собой развитие поствакцинальных осложнений в результате нарушений регламента изготовления вакцин, их хранения, введения пациентам.

Иммунотропная патология — это обострение хронических инфекций, индукция аутоиммунных реакций, мультипотентное анамнестическое антителиобразование. Причем в состоянии толерантности к причинному антигену возможна индукция иммуносупрессии, анафилактического шока, высвобождение эндогенных иммуностимуляторов, обострение предрасположенной аллергии. Сюда же можно отнести выброс медиаторов при проявлениях псевдоаллергии, неспецифическую рефрактерную фазу (ОРВИ), антигемию с формированием иммунологического паралича, дисбаланс кровяных ростков.

Клинические последствия прививочной аллергии проявляются в поражении кожи у 85% пациентов, лихорадке через 2–4–8–16 дней — у 70% привитых, гиперплазии лимфоузлов — у 25%, поражении суставов — у 20%, аллергическом шоке и отеке Квинке — в течение 1–7 ч после введения препаратов (Шамшева и др., 2011; Вакцины ..., 2014).

Принципы оптимизации прививок

К принципам оптимизации прививок, которые крайне важны в прививочной практике и целесообразны в реализации, относятся: 1) совершенствование вакцинных препаратов, состоящее в очистке от балластных примесей, использовании депонаторов, адъювантов, модуляторов. Создание синтетических вакцин и реализация нетрадиционных методов введения — аэрозольного, перорального, безыгольного инъекторного, проведение дробной иммунизации малыми дозами; 2) соблюдение противопоказаний при сильных общих и местных реакциях на прививку, злокачественных новообразованиях, болезнях крови, ЦНС, аутоиммунных поражениях, коллагенозах, иммуносупрессиях, афебрильных судорогах, первичных иммунодефицитах для живых вакцин и также при аллергических реакциях на аминокозиды, яичный белок и др. К этому списку также относятся острые инфекционные заболевания длительностью до 30 сут, приступы бронхиальной астмы до 6 мес., масса тела ребенка при рождении менее 2000 грамм, острые лихорадочные и обострения хронических заболеваний, иммуносупрессорная терапия длительностью до 6 мес.,

введение сывороточных препаратов, к которым относятся иммуноглобулины, плазма крови не ранее чем через 3–6 мес.; 3) необходимость соблюдения других обязательных условий: а) холодных цепей хранения, б) учет гундимунитета, в) использование оптимальных доз вакцин, поскольку малые дозы вызывают алергизацию, а большие — иммунологический паралич, г) соблюдение регламентированной кратности вакцинации; д) учет возраста прививаемых, поскольку новорожденные, дети первых месяцев жизни, пожилые люди являются как правило низкорекрактонными, е) высокие титры материнских IgG и IgA антител могут нейтрализовать вакцинальные антигены у ребенка, ж) учет проводимого лечения кортикостероидами, цитостатиками, антигистаминными препаратами, перенесение больших операций, подавляющих вакцинальный иммунитет; 4) следует помнить, что: а) патология беременности, родовые травмы, внутри- и ранние постнатальные инфекции, аллергические осложнения являются ограничителями прививок, б) у инертных особей используют большие дозы антигенов, вводимые через короткие интервалы, а у высокореактивных — соответственно малые с удлиненными интервалами, в) при недостаточности Т-системы иммунитета противовирусные вакцины могут вызвать персистенцию возбудителей и образование иммунных комплексов. Очень важно, что лиц с агаммаглобулинемией (болезнь Брутона — вариант первичного гуморального иммунодефицита, вызванный мутациями в гене, кодирующем тирозинкиназу Брутона) не подвергают активной иммунизации антибактериальными вакцинами, анатоксинами, однако эффективность антивирусных вакцин у таких лиц удовлетворительна, у пациентов с комбинированными Т- и В-иммунодефицитами вакцинация противопоказана, а у детей с гипо- и дисиммуноглобулинемией необходима предварительная заместительная иммуноterapia иммуноглобулинами, причем у детей с дефектом макрофагальной системы эффект вакцин с Т-зависимыми антигенами ослаблен (Руководство ..., 2005; Кишкун, 2009; Энциклопедия ..., 2013; Земсков и др., 2015, 2016).

СЫВОРОТОЧНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Существенно отметить, что плазма крови, сыворотки и иммунные глобулины через несколько минут после внутривенного или через несколько часов после парентерального введения обуславливают пассивную оперативную профилактику инфекций, иммунозамещение или лечебный эффект (Земсков и др., 2007, 2016, 2017).

Побочные реакции и осложнения

При введении сывороточных препаратов возможны побочные реакции и осложнения: 1) головная боль, головокружения, мигрени, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, повышение/пони-

жение АД, тахикардия, цианоз, одышка, сдавление/боль в груди. Редко отмечают гипотонию, коллапс, потерю сознания, гипертермию, озноб, потливость, миалгию, некроз почечных канальцев; 2) с нативными препаратами полностью не исключен перенос “шприцевых инфекций”, к которым относятся: сифилис, малярия, гепатиты, ВИЧ/СПИД. Кроме того, временное повышение антител в крови может вызвать ложно позитивные результаты серологических методов исследования, причем в интервале от нескольких часов до дней могут проявиться и бесследно исчезнуть признаки асептического менингита; 3) возможна индукция аллергических реакций вплоть до анафилактического шока; 4) введение препаратов на протяжении 1.5–3 мес. ослабляет эффективность живых вирусных вакцин против кори, краснухи, эпидемического паротита, полиомиелита, ветряной оспы. Те же явления могут происходить при одновременном введении убитых вакцин или анатоксинов с антисыворотками; 5) описаны феномены индукции эндокринных нарушений при введении мальчикам в возрасте до 3 лет больших доз плацентарного гамма-глобулина, содержащего значительные концентрации женских половых гормонов, а также невынашивание плода у женщин, получивших в младенчестве в возрасте до 3 лет большие дозы сывороточных препаратов, превышающих по объему 3–6 мл; 6) теоретически возможно при перегрузке организма антителами в ситуации обезвоживания и снижения детоксицирующей функции печени, кахексии и др. состояний подавление формирования активного иммунитета против возбудителей при острых инфекционных процессах, индукция токсических шоков в результате массового распада микроорганизмов с высвобождением эндотоксинов; 7) “сывороточная болезнь” возникает при введении в организм противостолбнячных, противогриппозных, противовирусных, противоботулинических, антирабических, противогангренозных и др. сывороток, иммуноглобулинов, вакцин, анатоксинов и т.д. В основе патологии лежит образование иммунных комплексов и их отложение в стенках сосудов, стимулирующих систему комплемента, активные факторы которой и обуславливают патологическую клинику. При первом введении сыворотки симптомы появляются на 7–15 день, при повторном – реакция может развиваться мгновенно или через несколько дней даже на небольшое количество антигена в виде анафилактической формы сывороточной болезни.

Принципы оптимизации пассивной профилактики и иммунотерапии

Важно, что сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, беременность и период лактации являются противопоказаниями для назначения сывороточных препаратов. Лицам с системными заболеваниями крови, соединительной ткани, гломерулонефритом и др. лечение

осуществляют на фоне базовой терапии, а для исключения аллергических реакций используют метод Безредко, когда за 30 мин до внутримышечного или внутривенного введения сывороточного препарата делают внутрикожную пробу путем инъекции 0.1 мл разведенного 1 : 100 сывороточного средства и только при полном отсутствии реакции вводят остальную дозу, причем существенно отметить, что эффективность антигистаминных препаратов в этом случае низкая. Наличие первичных иммунодефицитов с полной неспособностью к образованию каких-либо классов иммунных глобулинов является исключением для этого метода лечения. Причем предпочтительным является проведение пассивной иммунотерапии угрозам контингентам, к которым относятся дети с незрелой иммунной системой, хронические ослабленные больные, старики с высокой степенью утраты иммунной компетентности за счет истощения лимита “наивных” лимфоцитов, состояния при затянувшихся вирусных инфекциях с вероятностью развития бактериальных осложнений. Очень важно, что традиционно применяемая схема пассивной иммунотерапии, состоящая в дробном введении с интервалом в 1–5 дней нежелательна, поскольку возможна индукция антителообразования против препарата с нейтрализацией его эффекта. Предпочтительно ведение больших доз препаратов, но ограниченное число раз, составляющее 2–3 с интервалом 12–48 ч. Напомним, что более рациональным представляется инъекция препаратов в остром периоде инфекционного заболевания, а не в стадии ремиссии или выздоровления.

ИММУНОСУПРЕССОРНАЯ ТЕРАПИЯ

Иммуносупрессорная терапия подразумевает использование иммуносупрессоров, кортикостероидов и цитостатиков для целенаправленного подавления иммунных реакций у больных в онкологической практике, в трансплантологии для торможения реакций отторжения пересаженных органов и для лечения тяжелых аллергических и аутоиммунных заболеваний (Земсков и др., 2016, 2017).

Побочные действия иммуносупрессоров

Побочные действия иммуносупрессоров проявляются в следующем:

- 1) Нарушение функции костного мозга, причем в первую очередь повреждаются клетки с высокой митотической активностью, к которым относятся гемопоэтические, половые и др. клетки.
- 2) Расстройство желудочно-кишечного тракта, тошнота, рвота, нарушение функции желудка, также могут быть желудочно-кишечные кровотечения, например, при применении метотрексата.
- 3) Предрасположенность к инфекциям. Существенно, что в основе расстройств лежит повре-

ждение кожного и кожно-слизистого барьера, подавление лимфатических защитных механизмов в виде лейкопении, снижении интенсивности фагоцитоза, угнетении воспалительных процессов, блокировании иммунных механизмов.

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

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

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

7) Остановка роста у детей.

8) Действие на иммунную систему. Клеточный тип сенсibilизации значительно легче поддается супрессии, чем гуморальный, а синтез IgG более чувствителен, чем IgM. Меркаптопурин ингибирует прежде всего Т-зависимые, тогда как циклофосфан и азатиоприн – В-зависимые реакции, Т-супрессоры.

9) Прочие побочные эффекты. Алкилирующие производные индуцируют нарушения сперматогенеза, аменорею, легочные фиброзы. Миелосан – гиперпигментацию, потерю массы тела, циклофосфамид – выпадение волос, геморрагические циститы. Антиметаболиты обуславливают нарушение функции печени, а алкалоиды барвинка – нейротоксическое действие, атаксию, моторные нарушения.

10) Побочные эффекты кортикостероидов: эндокринные – ожирение, кушингоидный синдром, стероидный диабет, подавление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, снижение секреции инсулина, гормона роста, кальцитонина, лютеинизирующего гормона; метаболические – отрицательный азотистый и кальциевый баланс, дефицит витамина Д; инфекционные – вторичный иммунодефицит, снижение антиинфекционной резистентности, бактерицидной активности лейкоцитов, обострение хронических болезней, конкретно, туберкулеза; репродуктивные – бесплодие, расстройства менструального цикла, нарушение формирования плода, подавление функции гипофизарно-надпочечниковой системы новорожденных, замедление созревания скелета, задержка роста детей; действие на системы органов: пищеварительную – пептиче-

ская язва, желудочно-кишечные кровотечения, панкреатит, жировая дистрофия печени; ЦНС – изменения настроения в виде возбуждения/депрессии, психозы; сердечно-сосудистую – нарушения свертывающей системы крови, тромбэмболии, миокардиодистрофия, артериальная гипертензия, отеки; другие – субкапсулярная катаракта, глаукома, истончение кожи, пурпуры, облысение, атрофии, псевдоревматизм, остеопороз, разрушение позвонков, асептический некроз; действие на медикаменты – ослабление активности антидиабетических, гипотензивных, наркотических, антикоагулянтных, химиотерапевтических препаратов и усиление бронхолитиков, иммуносупрессоров, сердечных гликозидов, индометацина.

Принципы оптимизации иммуносупрессорной терапии

Для оптимизации иммуносупрессорной терапии необходимы следующие показания:

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

2) Учет противопоказаний: наличие инфекции, поскольку она может выйти из-под контроля; предстоящая операция, например, трансплантация почек; недостаточная функция костного мозга, поскольку опасен цитостатический эффект иммуносупрессоров; снижение функции почек и печени; беременность или желание иметь ребенка; грубые нарушения в иммунной системе.

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

4) Эффективность лечения оценивают специфическими для каждой нозоформы параметрами и сроками введения. Например, для иммуносупрессорных антибиотиков он измеряется 3 днями, ферментов, алкалоидов – десятью, алкилирующих производных – 10–14 днями, для цитостатиков – 10–60 сут. Как правило, продолжительность иммуносупрессорной терапии составляет минимум 3 недели, хотя возможны исключения из этого правила, например, метотрексат не следует применять свыше 4 недель.

5) При обострении иммунных процессов дозы препаратов увеличивают.

6) Почти все иммуносупрессорные средства применяют в комплексе с гормонами. Для профилактики побочного действия последних пациентам дополнительно назначают гипотензивные,

мочегонные, антибактериальные средства, препараты калия. С учетом циркадного ритма эндогенных ГКС рекомендуется введение суточной дозы экзогенных ГКС в утренние часы, либо 2/3 дозы утром, а 1/3 дозы — днем. Возможно интермиттирующее назначение, при котором дозу препарата, предназначенную на два дня, назначают в однократном приеме через день.

7) Синдром отмены состоит в том, что отменить кортикостероиды после короткого 5–10-дневного цикла можно сразу. Если лечение проводилось несколько недель или месяцев, делают это постепенно, последовательно снижая потребление гормонов на 25–50% в день в течение нескольких суток. Последующее снижение должно быть еще более медленным, составляя по 2.5 мг препарата через 2–3 дня.

8) Иммуносупрессоры в зависимости от характера действия объединены в три группы. Первая — препараты для подавления иммунных реакций, их используют непосредственно перед введением антигена (миелосан, кортикостероиды, митомицин С, прокарбазин), вторая (антагонисты пурина, пиримидина, фолиевой кислоты, алкалоиды барвинка, актиномицин) состоит из средств, эффективных при введении через 1–2 дня после антигена, и третья (циклофосфан, антилимфоцитарная сыворотка, прокарбазин, производные иприта, митокломин, его аналоги, ионизирующее облучение) представляет собой медикаменты, активные как до, так и после введения антигенов.

9) Альтернативная иммунотерапия, состоящая из комбинации супрессоров и стимуляторов иммунитета (Земсков и др., 2016, 2017). Существенно, что эффективными комбинациями являются сочетания циклофосфана, кортикостероидов, облучения, антибиотиков с нуклеинатом натрия, деринатом, изопринозином, тимомиметиками имунофаном, тактивином, тимогеном, миелопидом, циклофероном, галавитом, суперлимфом.

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

Иммуномодуляторы представляют собой лекарственные средства, стимулирующие исходно сниженные и подавляющие изначально активированные иммунные показатели (Инфекционные ..., 2013; Энциклопедия ..., 2013; Брико и др., 2013; Брико, Покровский, 2015; Земсков и др., 2017).

Побочные эффекты иммуномодуляторов

Цитокины, интерфероны, хотя и являются естественными регуляторами иммунной системы, далеко не безвредны. Особенно опасно введение их новорожденным детям. В модельных условиях показана индукция этими препаратами гломерулонефрита, очаговых некрозов и жировой дистрофии печени, лейкопении, тромбоцитопении,

синдрома протекания капилляров, гипертонии, аритмии, отеков, цианозов, подавление образования адреналина и др.

Левамизол индуцирует лейко- и лимфопении, поражение почек, расстройства зрения, аллергию. Лабораторным критерием прекращения лечения является остановка прироста Т-клеток. Если после приема первых 300 мг препарата не произошло увеличение количества Т-клеток, то дальнейшая терапия не целесообразна. Причем обязательно еженедельное определение количества лейкоцитов и лимфоцитов у больных.

Миелопид. При передозировке препарата (более 12 мг внутривенно) возможны головокружение, подташнивание, подъем температуры. При подкожном использовании возможна местная реакция, но она не носит аллергического характера. Применение миелопида противопоказано беременным при наличии резус-конфликта.

Нуклеинат натрия. Экспериментально показана его способность утяжелять острые бактериальные инфекции, когда препарат в оптимальной концентрации оказывается в организме на одной территории с возбудителем. Поэтому для профилактики лицам с острыми инфекциями желательна его комбинация с антибактериальными препаратами.

Полисахаридные препараты индуцируют у больных головную боль, артралгию, миалгию, повышение температуры до 39–40°C, невралгические расстройства.

Тимусные производные. У 20–30% пациентов после их введения возникают кратковременные гипертермические реакции, покраснение в месте инъекции. В нативных препаратах могут обнаруживаться неучтенные ростовые факторы, что служит противопоказанием для их использования беременными женщинами. Применение модуляторов рекомендуется в вечерние часы.

Гемодез при инфузии с повышенной скоростью вызывает гипертонию, тахикардию, затруднение дыхания. Противопоказан при инсультах, нефритах, сердечной декомпенсации и для новорожденных.

Другие препараты. Метилурацил может индуцировать аллергию, головные боли и головокружение, а оротат калия и пентоксил — аллергические реакции и дерматозы. Трихопол (метронидазол) противопоказан беременным, при заболеваниях ЦНС, вызывает тошноту, рвоту, головные боли, крапивницу, лейкопению.

Энтеральные сорбенты при передозировке нарушают процессы всасывания, у здоровых людей вызывают транзиторную лимфопению, авитаминозы, связывают ферменты, лекарственные препараты, тормозят перистальтику кишечника, увеличивают выход азота с фекалиями.

Низкоинтенсивное лазерное излучение изменяет морфологический состав периферической крови, вызывая ретикулез, эозинофилез, базофилез, нейтрофилез, лимфоцитоз, ускорение выхода клеток крови из депо.

Плазмаферез через 3–4 сеанса обуславливает “иммунную нишу”, проявляющуюся во временном выраженном подавлении иммунной реактивности, что устраняется при дополнительном назначении больным фармакологических иммунокорректоров.

Принципы оптимизации применения иммуномодуляторов

Оценка иммунного статуса и наличия иммунопатологических синдромов у больного характеризуется рядом ключевых моментов:

1) Совмещение мишеней иммуномодулятора с сигнальными тестами патологии у пациента (формула мишеней иммунокоррекции (ФМИ) с формулой расстройств иммунной системы (ФРИС));

2) Учет клинического использования иммуномодулятора в лечении заболеваний другими исследователями;

3) Соблюдение регламента введения, показаний и противопоказаний препарата;

4) Применение модулятора не самостоятельное, а на фоне традиционного лечения заболеваний;

5) Моноиммуномодуляторы назначают больным при низкой эффективности традиционного лечения и затяжном течении заболеваний, атипичных температурных реакциях, 2–3 степени дефицита иммунных параметров, слабой нормализации рутинных лабораторных показателей;

6) Комбинацию иммуномодуляторов рекомендуют при разнонаправленной иммунопатологии, при хроническом более 3 месяцев рецидивирующем течении заболевания, выраженном синдроме интоксикации с обменными нарушениями, вторичными осложнениями, например, глистной инвазией и др., безуспешном использовании моноиммуномодуляторов в течение месяца;

7) Альтернативную иммунотерапию, представляющую сочетание супрессоров и стимуляторов иммунитета, используют у больных со стимуляцией 2–3 степени по трем–четырем параметрам иммунного статуса, при высоких титрах аутоантител против антигенов внутренних органов и наличии диагностированных аутоиммунных заболеваний;

8) Комплексную, при более трех воздействиях, иммунотерапию применяют при наличии у пациента поливалентных метаболических, иммунных расстройств, низкой активности комбинированной двухкомпонентной коррекции;

9) Активную и пассивную адьювантную иммунотерапию, состоящую в одновременном назначении больным вакцин, сывороточных препаратов и модуляторов, назначают при затянувшемся хроническом течении инфекции с низкой активностью традиционного лечения;

10) Немедикаментозная иммунотерапия, как например, низкоинтенсивное лазерное излучение, плазмаферез, сорбционные методы, спленоперфузия, УФО, магнитотерапия, акупунктура, показана при недостаточной активности фармакологической иммунокоррекции в течение месяца и непереносимости модуляторов, отягощении патологического процесса;

11) Введение нуклеиновых препаратов, например, нуклеината натрия, дерината, ридостина, изопринозина эффективно при сочетании иммунных и регенеративно-дистрофических расстройств;

12) Сочетание системных и региональных иммуномодуляторов антиинфекционной защиты, к которым можно отнести тимомиметики, миелопептиды с суперлимфом, вифероном и др., оптимально при поражениях систем органов, сообщающихся с внешней средой;

13) Назначение больному вспомогательных биологически активных соединений. К ним относятся вещества, нормализующие процессы окислительного фосфорилирования – рибофлавин, никотинамид, активизирующие процессы гликолиза и пентозофосфатного цикла – тиамин и рибоксин, ускоряющие окисление свободных жирных кислот – пантотенат и карнитин, повышающие цикл трикарбоновых кислот и эффективность сопряжения гликолиза – биотин, тиамин и липоат. Здесь же можно указать различные антиоксиданты: токоферол, нафтохиноны, аскорбиновую кислоту, β-каротин, ретинол и полиненасыщенные аминокислоты: селен, фосфолипиды эссенциале и липостабил, энергизаторы менадион и рибоксин и др. (Земсков и др., 2016, 2017).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании данных литературы и собственных исследований представлена информация о позитивных и побочных эффектах иммуностропных препаратов, вакцин, сывороток, иммунных глобулинов, иммуносупрессоров и модуляторов, способов оптимизации применения и профилактики осложнений.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнялась в рамках Программы плановых исследований НИР в Национальном медицинском исследовательском центре хирургии им. А.В. Вишневского (Москва) и в Воронежском госу-

дарственном медицинском университете им. Н.Н. Бурденко.

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 г. 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

- Брико Н.И., Зуева Л.П., Покровский В.И. и др.* Эпидемиология. Т. 2. М.: Мед. информ. агентство, 2013. 656 с.
- Брико Н.И., Покровский В.И.* Эпидемиология. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 368 с.
- Вакцины и вакцинация. Национальное руководство / Ред. В.В. Зверев, Р.М. Хаитов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 636 с.
- Земсков А.М., Есауленко И.Э., Черешнев В.А., Земсков В.М. и др.* Иммунология. Электронный учебник для студентов институтов и факультетов высшего медицинского образования с приложениями. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 265 авт. л.
- Земсков А.М., Есауленко И.Э., Черешнев В.А., Земсков В.М. и др.* Курс лекций по клинической иммунофизиологии. Воронеж: Ритм, 2017. 1048 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., Земсков В.М., Коротких И.Н. и др.* Иммунные расстройства и их коррекция при гнойно-воспалительных процессах. М.: Триада-Х, 2007. 159 с.
- Инфекционные болезни и эпидемиология. Учебник. 3-е изд., испр. и доп. / Ред. В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1008 с.
- Кишкун А.А.* Иммунологические исследования и методы диагностики инфекционных заболеваний в клинической практике. М.: МИА, 2009. 711 с.
- Петров Р.В., Хаитов Р.М.* Иммуногены и вакцины нового поколения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 608 с.
- Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии: (для врачей общеклинической практики). В 2 томах / Ред. В.И. Покровский. Тверь: Триада-Х, 2005. Т. 1. 517 с., Т. 2. 559 с.
- Шамшева О.В., Корсунский А.А., Учайкин В.Ф.* Вакцинопрофилактика: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 182 с.
- Энциклопедия иммунологии в 5 томах / Ред. А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.А. Черешнев. М.: Триада-Х, 2013. 1962 с.
- Юшук Н.Д.* Эпидемиология инфекционных болезней. 3-е изд., перераб. и доп. Учебное пособие / Ред. Н.Д. Юшук и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 496 с.

Contradictions to Clinical Immunology. Useful and Harmful Immunotherapy Properties

V. M. Zemskov^{a, *}, A. M. Zemskov^b, V. V. Neymann^c,
K. N. Pron'ko^d, V. A. Zemskova^b, and V. S. Demidova^a

^aVishnevsky National Medical Surgery Research Center, Moscow, Russia

^bBurdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

^cVRFD SA, Lugano, TICINO, Switzerland

^dFacecontrol Systems, Moscow, Russia

*e-mail: arturrego@yandex.ru

Based on the literature data and our own research, the information on the positive and side effects of immunotropic preparations of vaccines, serums, immune globulins, immunosuppressors and modulators, ways to optimize their use, and prevent complications is presented.

Keywords: vaccines, serums, cytostatics, immunomodulators