

Э.В. КАСПАРОВ, А.А. САВЧЕНКО, Д.А. КУДЛАЙ, И. В. КУДРЯВЦЕВ,
Е.П. ТИХОНОВА, А.С. ГОЛОВКИН, А.Г. БОРИСОВ



Реабилитация
иммунной системы

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
ФИЦ КНЦ СО РАН
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ СЕВЕРА

Э. В. Каспаров, А. А. Савченко, Д. А. Кудлай, И. В. Кудрявцев,
Е. П. Тихонова, А. С. Головкин, А. Г. Борисов

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

РЕАБИЛИТАЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Красноярск
2022

УДК 616-035.9
ББК 51.13
К 49.7

Клиническая иммунология. Реабилитация иммунной системы / Э. В. Каспаров, А. А. Савченко, Д. А. Кудлай, И. В. Кудрявцев, Е. П. Тихонова, А. С. Головкин, А. Г. Борисов – Красноярск: Версона, 2022. – 196 с.

ISBN 978-5-906477-40-8

В монографии обобщены современные данные о медицинской реабилитации. Освещены основные вопросы этиологии и иммунопатогенеза заболеваний с необходимостью проведения реабилитации иммунной системы на всех этапах оказания медицинской помощи. Представлена новая концепция проведения иммунореабилитационных мероприятий, прежде всего с проведением медикаментозной терапии с учетом активности иммунной системы. Особое внимание уделено разделу технологий исследований иммунитета.

Книга предназначена для клиницистов, а именно анестезиологов-реаниматологов, акушеров-гинекологов, врачей общей практики, гастроэнтерологов, дерматовенерологов, инфекционистов, клинических фармакологов, кардиологов, отоларингологов, онкологов, педиатров, ревматологов, стоматологов, пульмонологов, терапевтов, хирургов, урологов, эндокринологов.

Табл. 50.

Ил. 26.

Библиография: 130 назв.

Р е ц е н з е н т ы:

доктор медицинских наук, академик РАН Козлов В.А.
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ
Клеменков С.В.

Утверждено к печати Ученым советом
Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера

Без объявления

ISBN 978-5-906477-40-8

© Э. В. Каспаров, А. А. Савченко, Д. А. Кудлай,
И. В. Кудрявцев, Е. П. Тихонова, А. С. Головкин,
А. Г. Борисов, 2022

© НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ
СО РАН, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Авторский коллектив	4
Список основных сокращений	5

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Глава 1. Основные принципы медицинской реабилитации.....	7
Глава 2. Регенерация и реабилитация	17
Глава 3. Реабилитации и регуляторные гомеостатические системы	22

ИММУННАЯ СИСТЕМА

Глава 4. Иммунная система как основная гомеостатическая система человека.....	35
Глава 5. Врожденный иммунитет и системный воспалительный ответ.....	51
Глава 6. Нарушения функции иммунной системы	65
Глава 7. Топическая диагностика иммунных нарушений.....	81

ИММУНОКОРРЕКЦИЯ

Глава 8. Принципы лечения больных с иммунными нарушениями	102
Глава 9. Основы иммунотерапии при реабилитации	137

ИИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ

Глава 10. История развития иммунореабилитации	168
Глава 11. Технология проведения реабилитации иммунной системы.....	174
Список литературы	185

Авторский коллектив

Борисов Александр Геннадьевич, врач высшей категории, к.м.н., главный врач Института клинической иммунологии, ведущий научный сотрудник НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН.

Головкин Алексей Сергеевич, д.м.н., руководитель группы генно-клеточной инженерии Института молекулярной биологии и генетики, НМИЦ им. В. А. Алмазова.

Каспаров Эдуард Вильямович, заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор, директор НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, заместитель директора ФИЦ КНЦ СО РАН по научной работе.

Кудлай Дмитрий Анатольевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор кафедры фармакологии Института Фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России.

Кудрявцев Игорь Владимирович, к.б.н., заведующий лабораторией иммунорегуляции, ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, доцент кафедры иммунологии, Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университет им. И. П. Павлова.

Савченко Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии, НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН; заведующий кафедрой физиологии имени профессора А. Т. Пшоники, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого

Тихонова Елена Петровна, врач высшей категории, д. м. н., профессор заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого. Главный внештатный инфекционист министерства здравоохранения Красноярского края.

Список основных сокращений

Ab, АТ	— antibody, антитело
Ag, АГ	— antigen, антиген
AIDS, СПИД	— acquired immunodeficiency syndrome, синдром приобретенного иммунодефицита
B-cell	— В-лимфоцит
Bph	— basophil, базофил
CARS	— compensatory anti-inflammatory response syndrome, синдром компенсаторного противовоспалительного ответа
CD	— cluster of differentiation, кластер дифференцирования
CRP, СРБ	— C-reactive protein, С-реактивный белок
CTL, ЦТЛ	— Cytotoxic T-lymphocyte, цитотоксический Т-лимфоцит
DAMP	— danger-associated molecular pattern, связанный с опасностью молекулярный паттерн
DC, ДК	— dendritic cells, дендритная клетка
DII	— диетический воспалительный индекс
ELISA, ИФА	— enzyme-linked immunosorbent assay, иммуноферментный анализ
Eo	— eosinophil, эозинофил
GALT	— gut-associated lymphoid tissue, лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником
HLH	— синдром вторичного гематофагоцитарного лимфогистиоцитоза
IFN $\alpha/\beta/\gamma$	— α -interferon (also IFN β , IFN γ), интерферон- $\alpha/\beta/\gamma$
IgA/D/E/M/G	— immunoglobulin A/D/E/M/G, иммуноглобулины класса A/D/E/M/G
IL-1 (2/3/ и т. д.)	— interleukin-1 (also IL-2, IL-3, etc.), интерлейкины
ILC	— врожденные лимфоидные клетки
KREC	— kappa-deleting recombination excision circle (кольцевые участки, вырезанные при созревании в-клеток, из локуса, кодирующего каппа-цепь)
mAb, МАТ	— monoclonal antibody, моноклональное антитело
MAIT	— mucosal associated invariant T-cell, инвариантные Т-клетки, связанные со слизистой оболочкой
MALT	— mucosa-associated lymphoid tissue, лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми
MARS	— mixed antagonist response syndrome, синдром смешанного антагониста ответа
Mc	— mast cell, тучная клетка
MHC	— major histocompatibility complex, главный комплекс гистосовместимости
Mph, М	— macrophage, макрофаг
MODS, MOF СПОН	— синдром полиорганной недостаточности/полиорганной дисфункции
NK	— natural killer cell, натуральный киллер
NKT cell	— natural killer T-cell, естественные киллерные Т-лимфоциты
Nph	— neutrophil, нейтрофил
PAMP	— pathogen-associated molecular pattern, патоген-ассоциированный молекулярный паттерн

PICS	— Persistent Inflammation/Immunosuppression and Catabolism Syndrome. синдром стойкого воспаления / иммуносупрессии и катаболизма
sIg	— secretor IgA, секреторный иммуноглобулин А
ROS АФК	— активные формы кислорода
SIRS	— system inflammatory responsive syndrome, синдром системного воспалительного ответа
T-cell	— thymus-derived lymphocyte, Т-лимфоцит
Tγδ-cells	— gamma delta T-cells, гамма-дельта Т-клетки
Th(1/2/3/9/17)	— T-helper cell (subset 1, 2, 3, 9 or 17), Т-хелпер (1/2/3/9/17 типа)
Treg	— Regulatory T cells, Т-регуляторные лимфоциты
TLR	— Toll-Like Receptors, Toll-подобные рецепторы
TNF	— tumor necrosis factor, фактор некроза опухоли
TREC	— T-cell receptor excision circles, кольцевые участки, вырезанные из ДНК в Т-лимфоците при его созревании
АД	— артериальное давление
АДФ	— аденозиндифосфат
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АСТ	— аспаргатаминотрансфераза
АТФ	— аденозинтрифосфат
БАВ	— биологически активные вещества
ДВС	— синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
КТ	— компьютерная томография
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеиды очень низкой плотности
ЛПС	— липополисахарид
МРТ	— магнитно-резонансная томография
ПИД	— первичный иммунодефицит
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РНК, тРНК, мРНК	— рибонуклеиновая кислота, транспортная рибонуклеиновая кислота, матричная рибонуклеиновая кислота
СДГ	— сукцинатдегидрогеназа
СОД	— супероксиддисмутаза
ТКИД	— тяжелый комбинированный иммунодефицит
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ЦИК	— циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	— центральная нервная система
ЧСС	— частота сердечных сокращений

Глава 1. Основные принципы медицинской реабилитации



Обычно течение заболеваний сопровождаются нарушением функций различных органов и систем. Даже в период выздоровления такая проблема может оставаться длительное время или не пройти совсем. Помимо этого, в современных условиях в связи с изменением демографической ситуации в мире, увеличением средней продолжительности жизни, старением населения, изменением структуры заболеваемости (на лидирующие позиции вышли сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, травматизм) в обществе накапливаются пациенты с тяжелыми хроническими заболеваниями, инвалиды, пожилые и престарелые. Все это требует проведения дополнительных восстановительных мероприятий-реабилитации. По оценке ВОЗ, в настоящее время во всем мире больным, которым показана реабилитация, составляет порядка 2,4 миллиарда человек.

Под термином реабилитация (от лат. *rehabilitatio*, восстановление) понимают набор мероприятий, медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсацию утраченных функций пораженного органа либо системы организма, поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса в организме, а также на предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций поврежденных органов либо систем организма, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество.

Реабилитация – завершающий этап лечебного процесса с использованием системы медико-биологических и медико-социальных мероприятий, направленных на скорейшее восстановление нарушенных функций, профилактику осложнений и рецидивов заболевания, предупреждение утраты трудоспособности, и раннего возвращению больного к его социальному статусу. Реабилитационные мероприятия направлены не на проявление заболевания как такового, а на его

последствия нередко еще в период проявления болезни. Не следует смешивать понятия лечение и реабилитация, потому что реабилитация рассматривается как составная часть лечебного процесса и отличается ранней направленностью лечебных мероприятий, на улучшение функции систем организма и наиболее полное восстановление трудоспособности пациента при определенной нозологии.

Реабилитация - система мультидисциплинарная, объединяет специалистов не только врачебного и сестринского звена, но и педагогов, психологов, специалистов в области физической культуры и спорта, представителей служб социальной защиты. В связи с основной направленностью мероприятий принято выделять основные специальности в реабилитации:

— медицинскую реабилитацию, с использованием методов медикаментозной терапии, физиотерапии, лечебной физкультуры, лечебное питание, санацию очагов хронической инфекции, хирургическую коррекцию патологических изменений и др.;

— психологическую реабилитацию, включающую мероприятия по своевременной профилактике и лечению психических нарушений, по формированию у пациентов позитивного настроения, сознательно-го и активного участия в процессе выздоровления;

— профессиональную реабилитацию, основными задачами которой являются восстановление профессиональных навыков или переобучение пациентов на другую специальность с решением вопросов их трудоустройства;

— социальную реабилитацию, включающую разработку, принятие на государственном уровне соответствующих нормативно-правовых актов, гарантирующих инвалидам определенные социальные права и льготы, а также обеспечение реализации этих постановлений.

— экстренную реабилитацию, это комплекс мероприятий, направленный на своевременное предупреждение и скорейшее восстановление нарушенных психосоматических функций, на поддержание работоспособности и должной надежности деятельности людей, работающих в зоне или очаге чрезвычайной ситуации, на профилактику у них различных заболеваний. Тем не менее медицинская реабилитация является основной в работе врача клинициста.

Медицинская реабилитация является неотъемлемым компонентом лечебного процесса и представляет собой комплекс мероприятий, призванных повысить эффективность лечения и качество жизни пациента. Поэтому оценкой эффективности медицинской реабилитации

является уровень достигнутых функциональных возможностей, самостоятельность и социальная активность пациента.

Медицинская реабилитация осуществляется в три этапа с учетом показателей шкалы реабилитационной маршрутизации пациента (ШРМ):

первый этап медицинской реабилитации осуществляется в структурных подразделениях оказывающих, специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «анестезиология и реаниматология» и в профильных отделениях медицинских организаций, оказывающих специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь, (неврология, травматология и ортопедия, сердечно-сосудистая хирургия, кардиология, онкология и другая соматическая патология) в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение;

второй этап медицинской реабилитации осуществляется в одно- или многопрофильных стационарных отделениях медицинской реабилитации, центрах медицинской реабилитации, санаторно-курортных организациях в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение;

третий этап медицинской реабилитации осуществляется в амбулаторных условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение: в амбулаторном отделении (кабинете) медицинской реабилитации, на дому, в реабилитационном дневном стационаре, санаторно-курортных организациях в условиях, обеспечивающих медицинское наблюдение и лечение.

Шкала Реабилитационной Маршрутизации (ШРМ) определяется коллегиально специалистами мультидисциплинарной реабилитационной бригадой отделений медицинской реабилитации взрослых, дневных стационаров медицинской реабилитации взрослых, амбулаторных отделений (кабинетов) медицинской реабилитации взрослых с учетом статуса пациента с нарушением функции, структуры, ограничения активности и участия (жизнедеятельности). Градации оценки приведены в таблице (табл.1).

Отдельно необходимо выделить заболевания, состояния (группы заболеваний или состояний), при которых противопоказана медицинская помощь по медицинской реабилитации:

- тетрапарез менее 24 баллов по шкале MRC вследствие грубого очагового поражения пирамидных трактов с двух сторон, подтвержденное данными нейровизуализации, с уровнем мобильности не выше 3 баллов по шкале Ривермид;

Таблица 1

Шкала реабилитационной маршрутизации (ШРМ)

Значения ШРМ (баллы)	Описание статуса пациента с нарушением функции, структуры, ограничения активности и участия (жизнедеятельности)		
	При заболеваниях или состояниях центральной нервной системы	При заболеваниях или состояниях опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы	При соматических заболеваниях
0	Отсутствие нарушений функций, структур, жизнедеятельность сохранена полностью		
1	Отсутствие проявлений нарушений процессов жизнедеятельности, несмотря на имеющиеся симптомы заболевания		
	а) может вернуться к прежнему образу жизни (работа, обучение), поддерживать прежний уровень активности и социальной жизни; б) тратит столько же времени на выполнение дел, как и до болезни.	а) может вернуться к прежнему образу жизни (работа, обучение), поддерживать прежний уровень активности и социальной жизни; б) тратит столько же времени на выполнение дел, как и до болезни.	а) может вернуться к прежнему образу жизни (работа, обучение), поддерживать прежний уровень активности и социальной жизни; б) тратит столько же времени на выполнение дел, как и до болезни; в) может выполнять физическую нагрузку выше обычной без слабости, сердцебиения, одышки.
2	Легкое нарушение процессов жизнедеятельности		
	а) не может выполнять виды деятельности (вождение, чтение, письмо, танцы, работа и др.) с той степенью активности, которая была до болезни, но справляться с ними без посторонней помощи; б) может самостоятельно себя обслуживать (сам одевается и раздевается, ходит в магазин, готовит простую еду, может совершать небольшие путешествия и переезды, самостоятельно передвигается); в) не нуждается в наблюдении; г) может проживать один дома от недели и более без посторонней помощи.	а) не может выполнять виды деятельности (управление транспортным средством, чтение, письмо, танцы, работа и др.) с той степенью активности, которая была до болезни, но может справляться с ними без посторонней помощи; б) может самостоятельно себя обслуживать (сам одевается и раздевается, ходит в магазин, готовит простую еду, может совершать небольшие путешествия и переезды, самостоятельно передвигается); в) не нуждается в наблюдении; г) может проживать один дома от недели и более без посторонней помощи.	а) не может выполнять виды деятельности (управление транспортным средством, чтение, письмо, танцы, работа и др.) с той степенью активности, которая была до болезни, но может справляться с ними без посторонней помощи; б) обычная физическая нагрузка не вызывает выраженного утомления, слабости, одышки или сердцебиения. Стенокардия развивается при значительном, ускоренном или особо длительном напряжении (усилии). Тест шестиминутной ходьбы (ТШМ) > 425 м. Тесты с физической нагрузкой (велоэргометрия или спироэргометрия) ≥ 125 Вт / ≥ 7 МЕ; в) может самостоятельно себя обслуживать г) не нуждается в наблюдении; д) может проживать один дома от недели и более без посторонней помощи.

Умеренное нарушение процессов жизнедеятельности			
3	<p>а) может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи;</p> <p>б) самостоятельно одевается, раздевается, ходит в туалет, ест и выполняет другие виды повседневной активности;</p> <p>в) нуждается в посторонней помощи при выполнении сложных видов активности: приготовление пищи, уборке дома, поход в магазин за покупками и др.;</p> <p>г) нуждается в помощи для выполнения операций с денежными средствами;</p> <p>д) может проживать один дома без посторонней помощи от 1 суток до 1 недели.</p>	<p>а) может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи или с помощью трости;</p> <p>б) незначительное ограничение возможностей самообслуживания при одевании, раздевании, посещении туалета, приеме пищи и выполнении прочих видов повседневной активности;</p> <p>в) нуждается в посторонней помощи при выполнении сложных видов активности: приготовление пищи, уборке дома, поход в магазин за покупками и другие;</p> <p>г) умеренно выраженный болевой синдром во время ходьбы, незначительно выраженный болевой синдром в покое (1 - 3 балла по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ)).</p> <p>д) может проживать один дома без посторонней помощи от 1 суток до 1 недели.</p>	<p>а) может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи;</p> <p>б) патологические симптомы в покое отсутствуют, обычная физическая нагрузка вызывает слабость, утомляемость, сердцебиение, одышку, стенокардия развивается при ходьбе на расстояние > 500 м по ровной местности, при подъеме на > 1 пролет обычных ступенек, в среднем темпе, в нормальных условиях. ТШМ = 301 – 425 м. Тесты с физической нагрузкой (велоэргометрия /спироэргометрия) = 75 – 100 Вт / 4 – 6,9 МЕ;</p> <p>в) самостоятельно одевается, раздевается, ходит в туалет, ест и выполняет др. виды повседневной активности;</p> <p>г) нуждается в посторонней помощи при выполнении сложных видов активности: приготовление пищи, уборке дома, поход в магазин за покупками;</p> <p>д) может проживать один дома без посторонней помощи от 1 суток до 1 недели.</p>
	Выраженное нарушение процессов жизнедеятельности		
4	<p>а) не может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи;</p> <p>б) нуждается в посторонней помощи при выполнении повседневных задач: одевание, раздевание, туалет, прием пищи и др.;</p> <p>в) в обычной жизни нуждается в ухаживающем;</p> <p>г) может проживать один дома без посторонней помощи до 1 суток.</p>	<p>а) умеренное ограничение возможностей передвижения, нуждается в костылях;</p> <p>б) умеренное ограничение возможностей самообслуживания и выполнения всех повседневных задач.</p> <p>в) выраженный болевой синдром во время движений, умеренно выраженный в покое (4 – 7 баллов по ВАШ)</p> <p>д) может проживать один дома без посторонней помощи до 1 недели.</p>	<p>а) умеренное ограничение возможностей передвижения;</p> <p>б) стенокардия возникает при ходьбе от 100 до 500 м по ровной местности, при подъеме на 1 пролет обычных ступенек, в среднем темпе и в нормальных условиях. ТШМ = 150–300 м, тесты с физической нагрузкой (велоэргометрия) = 25–50 Вт / 2–3,9 МЕ;</p> <p>в) нуждается в посторонней помощи при выполнении повседневных задач.</p> <p>г) в обычной жизни нуждается в ухаживающем;</p> <p>д) может проживать один дома без посторонней помощи до 1 суток.</p>

Грубое нарушение процессов жизнедеятельности			
5	<p>а) пациент прикован к постели;</p> <p>б) не может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи;</p> <p>в) нуждается в постоянном внимании, помощи при выполнении всех повседневных задач: одевание, раздевание, туалет, прием пищи и др.;</p> <p>г) круглосуточно нуждается в ухаживающем;</p> <p>д) не может быть оставлен один дома без посторонней помощи.</p>	<p>а) выраженное ограничение возможностей передвижения, нуждается в дополнительных средствах опоры – ходунки или самостоятельно передвигается в коляске. Перемещение ограничено пределами стационарного отделения. Не может ходить по лестнице;</p> <p>б) выраженное ограничение возможностей самообслуживания и выполнения всех повседневных задач</p> <p>в) выраженный болевой синдром в покое (8 – 10 баллов по ВАШ), усиливающийся при движении.</p> <p>г) может проживать один дома без посторонней помощи до 1 суток.</p>	<p>а) больной комфортно чувствует себя только в состоянии покоя, малейшие физические нагрузки приводят к появлению слабости, сердцебиения, одышки, болям в сердце. ТШМ < 150 м;</p> <p>б) не может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи;</p> <p>в) нуждается в постоянном внимании, помощи при выполнении всех повседневных задач: одевание, раздевание, туалет, прием пищи и др.;</p> <p>г) круглосуточно нуждается в ухаживающем;</p> <p>д) не может быть оставлен один дома без посторонней помощи.</p>
Нарушение жизнедеятельности крайней степени тяжести			
6	<p>а) хроническое нарушение сознания: витальные функции стабильны; нейромышечные и коммуникативные функции глубоко нарушены; пациент может находиться в условиях специального ухода реанимационного отделения;</p> <p>б) нейромышечная несостоятельность: психический статус в пределах нормы, однако глубокий двигательный дефицит (тетраплегия) и бульбарные нарушения вынуждают больного оставаться в специализированном реанимационном отделении.</p>		

Препятствие коммуникации: тяжелый когнитивный дефицит в виде панангнозии (апраксии, афазии, агнозии)

синдром поражения лобных долей головного мозга FAB < 12;

тотальная афазия с отсутствием выполнения инструкции по голосовой команде и по подражанию;

сниженный гравитационный градиент меньше 30 градусов при условии выполнения протокола вертикализации в течение, как минимум, 5 дней;

сохраняющиеся в течение 10 дней резистентные к коррекции преморбидные и/или приобретенные в ходе интенсивной терапии коморбидные экстрацеребральные нарушения, определяющие

необходимость антимикробной и/или симптоматической терапии и медицинского ухода в круглосуточном стационаре;

статус хронического нарушения сознания с низким потенциалом восстановления до уровня коммуникации (CRS меньше 10 баллов), установленный в ходе комплексного обследования;

резистентный к интенсивной реабилитации гравитационный градиент менее 30 градусов, препятствующий вертикализации до уровня высаживания в кресло;

сохранение после курса интенсивной реабилитации степени зависимости ШРМ 5–6 баллов, уровня мобильности не выше 3 баллов по шкале Ривермид; тетрапарез менее 25 по шкале MRC, дисфагией, исключающей возможность приема пищи через рот, афазией, исключающая возможность коммуникации;

глубокий водно-электролитный и нутритивный дефицит, сопровождающийся потерей массы тела выше 20% за последние 3 месяца, уровнем альбумина менее 20 г/л, креатинина выше 200 мкмоль/л, сохраняющийся на фоне искусственного питания и инфузии в течение 60 дней от начала заболевания;

резистентные к терапии в течение 30 дней от начала заболевания инфекционно-воспалительные состояния, рецидивирующие на фоне повторных курсов антибиотикотерапии в том числе: аспирационная пневмония на фоне трахеопищеводного разобщения (трахеостома и гастростома); пролежни на коже 3–4 степени в рефрактерной стадии.

Артрогенные и десмогенные стойкие некорректируемые контрактуры, ригидность и анкилозы суставов при заболеваниях и состояниях опорно-двигательного аппарата.

Выраженная одышка и боли в сердце в покое, сопровождающиеся снижением сердечного выброса менее 40 мл и снижением сатурации кислорода менее 94 %. Снижением АД и/или ЧСС при выполнении дыхательных маневров или изменении положения тела.

Гемоглобин крови ниже 50 гр/л, снижение вентиляции менее чем 15 мл/кг массы тела.

Пациенты, завершившие лечение по медицинской реабилитации на любом из этапов медицинской реабилитации и имеющие оценку нарушений функций, активности и участия согласно ШРМ 0 – 1 балла не имеют медицинских показаний к продолжению медицинской реабилитации;

Пациенты, завершившие лечение по медицинской реабилитации на 1-ом и/или 2-ом этапах медицинской реабилитации и имеющие значения ШРМ 2 – 3 балла – направляются на 3-ий этап медицинской

реабилитации, осуществляемой в рамках оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях и (или) в условиях дневного стационара, в медицинские организации 1 – 4-го уровней.

Пациенты, завершившие лечение по медицинской реабилитации на 1-ом этапе медицинской реабилитации и имеющие оценку согласно ШРМ 3 балла могут быть направлены для продолжения мероприятий по медицинской реабилитации в условиях круглосуточного стационара по социальным показаниям в порядке, определенном органом исполнительной власти субъекта Российской Федерации в сфере здравоохранения;

Пациенты, завершившие реабилитационное лечение на 1-ом этапе медицинской реабилитации и имеющие значения ШРМ 4 – 5 баллов, – направляются на 2-ой этап медицинской реабилитации, осуществляемой в рамках специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, в стационарных условиях в медицинские организации 2 – 4 уровней.

Пациенты, имевшие при поступлении в специализированное отделение по профилю оказываемой медицинской реабилитации 2-го уровня значения ШРМ 4 – 5 – 6 баллов и после проведения мероприятий по медицинской реабилитации, не изменившие своего состояния (отсутствует положительная динамика), направляются в центр медицинской реабилитации 3 – 4 уровня (по профилю оказываемой реабилитационной помощи) для составления экспертного заключения о реабилитационном потенциале и реабилитационном прогнозе, формировании ИПРМ, выбора медицинской организации для проведения дальнейших реабилитационных мероприятий или направления для оказания паллиативной помощи по решению врачебной комиссии;

Пациенты, после оперативного вмешательства или пациенты, завершившие реабилитационное лечение по медицинской реабилитации в отделении реанимации и интенсивной терапии, имеющие оценку по ШРМ 6 баллов направляются в отделения или центры медицинской реабилитации 3-4 уровня для проведения телемедицинской консультации о наличии реабилитационного потенциала, формирования ИПРМ, направления в медицинские организации для продолжения лечения или мероприятий по медицинской реабилитации. При наличии реабилитационного потенциала пациент может быть направлен для продолжения мероприятий по медицинской реабилитации в отделение реанимации и интенсивной терапии центра медицинской реабилитации 3-4 уровня. При отсутствии реабилитационного потенциала пациент

может быть направлен в отделение паллиативной помощи или в отделение по уходу медицинской организации субъекта Российской Федерации.

При переводе пациента с 1-го или 2-го этапа на 3-ий, при наличии реабилитационного потенциала и сохраняющейся потребности пациента в посторонней помощи для осуществления самообслуживания, перемещения и общения по решению врачебной комиссии медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь по медицинской реабилитации на 3-ем этапе в амбулаторных условиях, медицинская помощь по медицинской реабилитации может оказываться выездной бригадой на дому, а так же с применением телемедицинских технологий в установленном порядке;

Организацию перевода пациентов в медицинские организации 1-4 уровней, осуществляющих помощь по медицинской реабилитации на разных этапах на основании лицензии по медицинской реабилитации и Порядка, утвержденного настоящим приказом, обеспечение преемственности помощи по медицинской реабилитации, ведение территориального учета пациентов, включенных в процесс медицинской реабилитации, информирование населения о медицинских организациях, оказывающих помощь по медицинской реабилитации осуществляет центр маршрутизации по медицинской реабилитации субъекта Российской Федерации.

Медицинская реабилитация объединяет в себе три направления обеспечивает восстановление здоровья:

1. Медикаментозная терапия — использует комплекс лекарственных веществ направленных на восстановление функций органов и систем. Применяют различные виды препаратов, обеспечивающие этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапии. Особая роль здесь отводится иммуностропным препаратам, антиоксидантам, активаторам регенерации, стимуляторам метаболизма и естественным метаболитам. При этом используют различные пути введения данных препаратов.

2. Немедикаментозная терапия — объединяет различные виды прежде всего физических методов воздействия ведущими из них являются:

— физиотерапия (УВЧ-терапия, ультразвук, лазерное и УФ-облучение, электрофорез, фонофорез и пр.).

— лечебная физкультура

— механотерапия (вспомогательная искусственная вентиляция легких, наружный аппаратный массаж грудной клетки, тренировка

дыхательной мускулатуры на тренажерах с сопротивлением вдоху и выдоху, осцилляторные модуляции дыхания);

— магнитотерапия (использование постоянных, переменных, пульсирующих и смешанных магнитных полей);

— галотерапия (при помощи галокамер, индивидуальных солевых генераторов и др.);

— рефлексотерапия (иглорефлексотерапия, лазеропунктура, электропунктура, акупрессура, чрескожная электронейростимуляция по зонам Захарьина—Геда, аурикулопунктура, баночный массаж и др.);

— массаж.

Особое место в системе реабилитационных мероприятий занимает санаторно-курортное лечение.

На курортах применяются все виды реабилитации прежде всего немедикаментозные, на фоне воздействия природных курортных лечебных факторов: климато-, бальнео- и грязелечения, — аэро-, гелио- и талассотерапия.

3. Психотерапия — это использование психологических методов, основанные на регулярном личном взаимодействии, с целью помочь человеку изменить поведение, повысить уровень счастья и преодолеть проблемы. Она направлена - на улучшение самочувствия и психического здоровья человека, на устранение или смягчение проблемного поведения, убеждений, принуждений, мыслей или эмоций, а также на улучшение отношений и социальных навыков. В реабилитационном комплексе существенное место занимают методы психотерапии, как рациональной, так и специальных видов: аутотренинг, гипносуггестивная терапия, примыкающие к психотерапии музыка-, ландшафто- библиотерапия и пр..

Процесс реабилитации нельзя рассматривать вне процессов регенерации и регуляции гомеостаза осуществляющиеся нервной, эндокринной и иммунной системы.

Глава 2. Регенерация и реабилитация



Регенерация (от лат. regenerate - возрождение, возобновление) – восстановление (возмещение) структурных элементов ткани взамен погибших. Регенераторные процессы – это одно из важнейших звеньев поддержания гомеостаза. Восстановление структуры может происходить на разных уровнях - молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом и органном, однако всегда речь идет о возмещении структуры, которая способна выполнять специализированную функцию. Регенерация — это восстановление как структуры, так и функции. Значение регенеративного процесса - материальное обеспечение гомеостаза.

Восстановление структуры и функции может осуществляться с помощью клеточных или внутриклеточных гиперпластических процессов. На этом основании различают клеточную и внутриклеточную формы регенерации. Для первой характерно размножение клеток митотическим и amitotическим путем, для второй увеличение числа (гиперплазия) и размеров (гипертрофия) ультраструктур (ядра, ядрышек, митохондрий, рибосом, пластинчатого комплекса и т.д.) и их компонентов, а также соединительной ткани. Внутриклеточная форма регенерации является универсальной, свойственной всем органам и тканям. Клетки постоянно обновляются. Старые клетки в основном за счет программируемой клеточной смерти погибают и перерабатываются макрофагами. Новые появляются за счет деления из имеющихся клеток или стволовых клеток. Ритм обновление клеток при этом в разных органах и тканях разный (рис. 1).

Преобладание той или иной формы регенерации в определенных органах и тканях определяется их функциональным назначением, структурно-функциональной специализацией. В настоящее время принято считать, что в организме имеются три категории специализированных клеток по их способности к делению.

Клетки I категории к моменту рождения в первый период жизни достигают высокоспециализированного состояния структур за счет

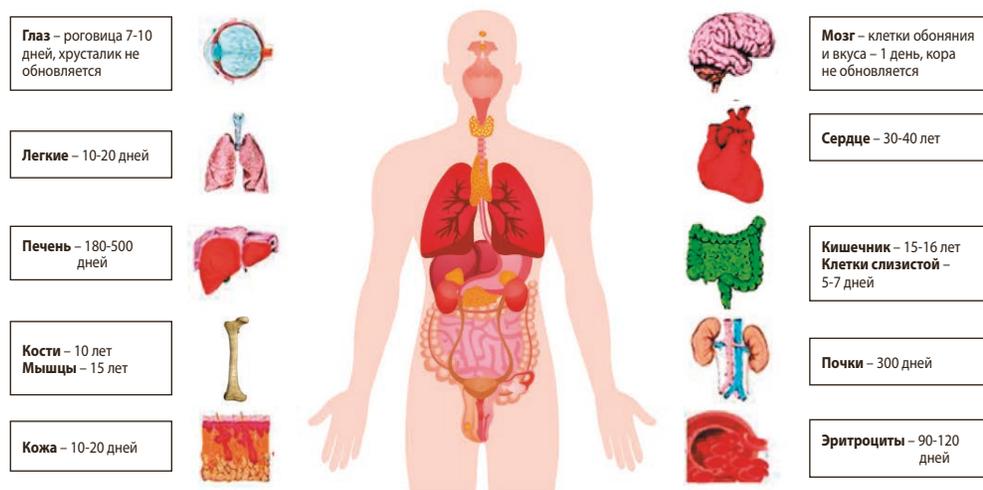


Рис. 1. Цикл обновления клеток организма

минимизации функций. В организме отсутствует источник возобновления этих клеток в случае их дисфункции. К таким клеткам относятся нейроны. Клетки I категории способны к внутриклеточной регенерации, в результате которой восстанавливаются утраченные части клеток, если сохранены ядерный аппарат и трофическое обеспечение.

Клетки II категории – высокоспециализированные, выполняющие какие-либо определенные функции и затем либо «изнашивающиеся», либо слущивающиеся с различных поверхностей, причем, иногда очень быстро. Подобно клеткам I категории, они не способны размножаться, однако в организме имеется механизм для их непрерывного воспроизводства. Такие клеточные популяции называются обновляющимися, а состояние, в котором они находятся, – стационарным.

Клетки III категории отличаются большой продолжительностью жизни, их деление после полного завершения специализации в нормальных условиях онтогенеза происходит редко, но способность к этому процессу у них сохраняется. При стимуляции, возникающей, например, после травмы, они начинают интенсивно делиться, в результате чего воспроизводятся соответствующие специализированные клетки. Примером таких клеток служит гепатоцит или гормонально активная клетка.

Особую группу клеток составляют стволовые клетки. Стволовые клетки — это недифференцированные клетки, способные делиться и давать начало различным формам специализированных клеток. В соответствии со своей возможностью к дифференцировке выделяют

разновидности стволовых клеток: тотипотентные - клетки, способные дифференцироваться в любые клетки организма. плюрипотентные - клетки, способные образовывать множество различных клеток, но не целый организм, мультипотентные - клетки, способные образовывать клетки одного типа тканей, унипотентные - клетки дающие начало только одному типу клеток. Клетки развивающегося эмбриона изначально тотипотентны, но теряют это свойство после нескольких клеточных делений, т.е. они дифференцируются. Некоторые из клеток организма, не дифференцируются окончательно, а становятся плюрипотентными, т.е. способны давать лишь некоторые типы клеток целого организма. Тотипотентные клетки называют так же - эмбриональные стволовые клетки, а плюри- и мультипотентные клетки организма называют - взрослыми стволовыми клетками они и являются основой регенерации.

Различают три вида регенерации: физиологическую, репаративную и патологическую.

Физиологическая регенерация совершается в течение всей жизни и характеризуется постоянным обновлением клеток, волокнистых структур, основного вещества соединительной ткани. Нет таких структур, которые не подвергались бы физиологической регенерации. Так происходит постоянная смена покровного эпителия кожи и слизистых оболочек, секреторного эпителия экзокринных желез, клеток, выстилающих серозные и синовиальные оболочки, клеточных элементов соединительной ткани, эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов крови и т.д. В тканях и органах, где клеточная форма регенерации утрачена, например в сердце, головном мозге, происходит обновление внутриклеточных структур. Наряду с обновлением клеток и субклеточных структур постоянно совершается биохимическая регенерация, т.е. обновление молекулярного состава всех компонентов тела.

Репаративная или восстановительная регенерация наблюдается при различных патологических процессах, ведущих к повреждению клеток и тканей. Механизмы репаративной и физиологической регенерации едины. Репаративная регенерация – это усиленная физиологическая регенерация. Однако в связи с тем, что репаративная регенерация побуждается патологическими процессами, она имеет качественные морфологические отличия от физиологической регенерации.

Репаративная регенерация может быть полной и неполной. Полная, или реституция, характеризуется возмещением дефекта тканью, которая идентична погибшей. В соединительной ткани, костях, коже и слизистых оболочках даже относительно крупные дефекты органа могут путем деления клеток замещаться тканью, идентичной погибшей. При неполной регенерации, или субституции, дефект замещается

соединительной тканью, рубцом, поскольку при регенерации происходит восстановление структуры, способной к выполнению специализированной функции. Смысл неполной регенерации не в замещении дефекта рубцом, а в компенсаторной гиперплазии элементов оставшейся специализированной ткани, масса которой увеличивается, то есть происходит гипертрофия ткани. Такая гипертрофия возникает как выражение регенераторного процесса, поэтому ее называют регенерационной, в ней – биологический смысл репаративной регенерации. Регенераторная гипертрофия может осуществляться двумя путями – с помощью гиперплазии клеток или гиперплазии и гипертрофии клеточных ультраструктур, т.е. гипертрофии клеток.

Восстановление исходной массы органа и его функции за счет преимущественно гиперплазии клеток происходит при регенерационной гипертрофии печени, почек, поджелудочной железы, надпочечников, легких, селезенки и др. Регенерационная гипертрофия за счет гиперплазии клеточных ультраструктур характерна для миокарда, головного мозга, т.е. тех органов, где преобладает внутриклеточная форма регенерации. Оба пути гипертрофии не исключают друг друга, а, наоборот, нередко сочетаются. Так, при регенерационной гипертрофии печени происходит не только увеличение числа клеток в сохранившейся после повреждения части органа, но и гипертрофия их, обусловленная гиперплазией ультраструктур. Нельзя исключить того, что в мышце сердца регенерационная гипертрофия может протекать не только в виде гипертрофии волокон, но и путем увеличения числа составляющих их мышечных клеток.

Восстановительный период обычно не ограничивается только тем, что в поврежденном органе разворачивается репаративная регенерация. Если воздействие патогенного фактора прекращается до гибели клетки, происходит постепенное восстановление поврежденных органелл. Следовательно, проявления репаративной реакции должны быть расширены за счет включения восстановительных внутриклеточных процессов в дистрофически измененных органах. Общепринятое мнение о регенерации только как о завершающем этапе патологического процесса малооправдано. Репаративная регенерация не местная, а общая реакция организма, охватывающая различные органы, но реализующаяся в полной мере лишь в том или ином из них.

О патологической регенерации говорят в тех случаях, когда в результате тех или иных причин имеется извращение регенеративного процесса, нарушение смены фаз пролиферации и дифференцировки. Такая регенерация проявляется в избыточном или недостаточном образовании регенерирующей ткани (гипер- или гипорегенерация), а также в превращении в ходе регенерации одного вида ткани в другой.

Примерами могут служить гиперпродукция соединительной ткани с образованием келоида, избыточная регенерация периферических нервов и избыточное образование костной мозоли при срастании перелома, вялое заживление ран и метаплазия эпителия в очаге хронического воспаления. Патологическая регенерация обычно развивается при нарушениях общих и местных условий регенерации (нарушение иннервации, белковое и витаминное голодание, хроническое воспаление и т. д.).

Морфогенез регенеративного процесса складывается из двух фаз – пролиферации и дифференцировки. Об источниках регенерации есть две точки зрения. Согласно одной из них (теория резервных клеток), происходит пролиферация СК и клеток-предшественников, которые, интенсивно размножаясь и дифференцируясь, восполняют убыль высокодифференцированных клеток данного органа, обеспечивающих его специфическую функцию. Другая точка зрения допускает, что наряду со СК источником регенерации могут быть и высокодифференцированные клетки органа, которые в условиях патологического процесса могут перестраиваться, утрачивать часть своих специфических органелл и одновременно приобретать способность к митотическому делению с последующей пролиферацией и дифференцировкой.

Рассматривая процессы репаративной регенерации различных органов и тканей необходимо отметить их различную способность и интенсивность к восстановлению. Эффективность процесса регенерации в большой мере определяется условиями, в которых он протекает. Огромное значение в этом имеет общее состояние организма. Истощение, гиповитаминоз, нарушение иннервации и другие изменения оказывают значительное влияние на ход репаративной регенерации, затормаживая ее и способствуя переходу в патологическую. Существенное влияние на ее интенсивность оказывает степень функциональной нагрузки, правильное дозирование которой благоприятствует этому процессу. Скорость репаративной регенерации в известной мере определяется и возрастом, что приобретает особое значение в связи с увеличением продолжительности жизни и соответственно числа оперативных вмешательств у лиц старших возрастных групп.

Важнейшим фактором для реабилитации является и регуляции гомеостаза.

Глава 3. Реабилитации и регуляторные гомеостатические системы



Болезнь — это стойкое или временное нарушение гомеостаза увеличивающий вероятность смерти. С современных позиций болезнь – это нарушение нормальной жизнедеятельности организма, возникающее вследствие наследуемого генетического дефекта и/или действия на организм повреждающего фактора, характеризующееся развитием закономерного динамического комплекса взаимосвязанных патогенных и адаптивных изменений, а также ограничением диапазона биологических и социальных возможностей индивида. Хотя здоровье и представляет собой состояние, противоположное болезни, оно может быть связано с ней различными переходными состояниями и не иметь чётких границ.

Механизмы возникновения, развития и исходов болезни переход от здоровья к болезни процесс динамичный. Схематично развития заболевания можно разделить на три этапа, которые характеризуются различными признаками (рис.2).



Рис. 2. Этапы развития патологического процесса

Возникновение болезни предшествует состоянию перенапряжения функциональных систем и нестойкого нарушения гомеостаза в связи с воздействием повреждающих факторов и/или проявлением дефекта генетической программы. Такие состояния, возможно, выявить при изучении параметров основных гомеостатических систем (нервной, эндокринной, иммунной) или при проведении функциональных тестов. Лечебные мероприятия при этом состоянии не требуются, исключения повреждающих факторов обычно приводит к нормализации гомеостаза.

Предболезнь возникает тогда, когда адаптивные возможности не могут предотвратить патологический процесс, происходит, морфологические изменения органов или ткани при этом функции пока не страдают, и нет клинических проявлений заболевания. На этом этапе уже требуется активное вмешательство для предотвращения дальнейшего развития заболевания.

Для болезни уже характерно нарушение нормальной жизнедеятельности организма с повреждением, разрушением, дезорганизацией структур и функций (морфологическими, функциональными, метаболическими нарушениями) и ограничением диапазона биологических и социальных возможностей больного. Для каждого заболевания характерна своя клиническая картина, на основании которой и строится диагностика. В этот период необходимо активное воздействие на патологический процесс и восстановление адаптивных возможностей организма. При этом болезнь – страдание целостного организма, не существует совершенно изолированных болезнью органов и тканей, то есть местных болезней. При всякой болезни в большей или меньшей степени вовлекается весь организм, что не исключает наличия основного поражения в том или ином органе или части организма. Т.е. любое заболевание ведет к изменению гомеостаза всего организма, что можно выявить при различных методах исследования.

Гомеостаз — это саморегулирующее состояние устойчивых внутренних, физических и химических условий, поддерживаемых живыми системами направленная на поддержание динамического равновесия для воспроизводства себя, преодоления сопротивления внешней среды и восстановления утраченного равновесие. Оно включает в себя множество параметров, таких как температура тела, артериальное кровяное давление и баланс жидкости, которые удерживаются в определенных заранее установленных пределах (гомеостатический диапазон), рН крови и внеклеточной жидкости, концентрация ионов натрия, калия и кальция, уровни газов крови, глюкоза крови и пр.. Каждая из этих

параметров контролируется одним или несколькими регуляторами или гомеостатическими механизмами, которые вместе поддерживают жизнь.

К системным регуляторам гомеостаза относятся: нервная, эндокринная и иммунная системы (рис. 3). Эффективность работы этих регуляторных систем определяется его генотипом, а также их структурно-функциональной организацией и индивидуальными особенностями под воздействием окружающей среды. В организме эти системы неразделимы и представляют собой единую иммунонейрогуморальную регуляцию. Именно от их нормального взаимодействия зависит наша жизнедеятельность и продолжительность жизни.

Нервная система, связывая в одно целое информацию, получаемую от внутренних органов человека и извне от органов чувств (зрение, слух, обоняние, осязание, вкус), двигательную активность и работу эндокринной и иммунной системы, в условиях окружающей среды, а также осуществляет психическую деятельность человека (воспринимая сенсорную стимуляцию нервная система интегрирует информацию и формирует поведенческие реакции).

Выделяют соматическую и вегетативную нервную систему. Первая ответственна за восприятие всего, что происходит в окружающем мире, устанавливает взаимоотношения с окружающей средой. Этот отдел также отвечает за выполнение произвольных движений. Вегетативная нервная система управляет функционированием всех внутренних органов, сокращениями гладких мышц и сердечной мышцы (рис. 3). Функции вегетативной нервной системы не подчиняются воле человека и осуществляются непроизвольно. Вегетативная нервная система имеет три ветви: симпатическую, парасимпатическую и энтеральную.

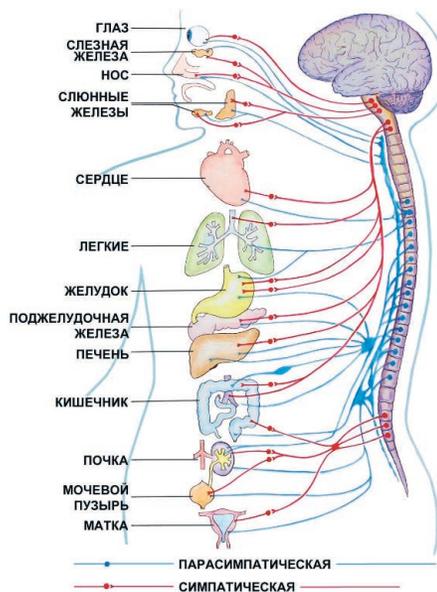


Рис. 3. Вегетативная нервная система

Симпатический и парасимпатический отделы обычно функционируют в противовес друг другу. Симпатическая система обычно функционирует в действиях, требующих быстрой реакции (система стресса). Она включается во время интенсивной работы, когда требуются большие энергетические затраты. Симпатические импульсы активируют работу тех органов, которые усиленно работают в экстремальных ситуациях. Под их действием сокращения сердца усиливаются, давление крови возрастает, сосуды мозга и мышц расширяются, а сосуды кожи сужаются, замедляется работа органов пищеварения.

Парасимпатическую систему можно назвать системой покоя, ее действие, не требует немедленной реакции. Она создаёт условия для восстановления запасов энергии и работоспособности органов, способствует процессам регенерации, самовосстановления, анаболического накопления питательных веществ

Симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы постоянно находятся в состоянии той или иной степени активности поддерживая активность иннервируемых органов обычно в противовес друг другу. Симпатический отдел обычно функционирует в действиях, требующих быстрой реакции («дерись или беги»). Парасимпатический отдел функционирует с действиями, не требующими немедленной реакции («отдыхай и переваривай»). Эффекты парасимпатической регуляции преобладают в ночные часы и проявляются в виде стимуляции анаболических и торможении катаболических процессов обмена веществ.

Независимо от симпатической и парасимпатической нервной системы действует энтеральная нервная система, которая регулирует секрецию и двигательную активность желудочно-кишечного тракта. Энтеральную нервную систему еще называют «вторым мозгом» т.к. она имеет эфферентные, афферентные и вставочные нейроны, которые способны проводить рефлекс и действовать как интегрирующий центр без ЦНС. Доказана взаимосвязь энтеральной нервной системы и микробиоты человека.

Именно нервная система является главным регулятором всех процессов, при взаимодействии организма с внешней средой. Помимо этого, организм связан с окружающей средой постоянным обменом веществ.

Обмен веществ (метаболизм) — это совокупность химических процессов, происходящих в организме прежде всего в его клетках для поддержания его жизнедеятельности. Превращение веществ в организме происходит в несколько этапов. Основной этап сам метаболизм происходит в многочисленных клетках организма человека (рис. 4).



Рис. 4. Схема обмена веществ

Процессы катаболизма (энергетический обмен), анаболизма (пластический обмен) и процессов детоксикации продуктов метаболизма уравновешен и скоординирован, в основном регулируется эндокринной системой. Однако имеются патологические состояния, связанные с избыточным или недостаточным поступлением питательных веществ в организм человека. Это избыточный вес и ожирение, сниженный вес, гиповитаминозы.

Потребление энергии (калорий) должно быть сбалансировано с ее расходом. Потребность в энергии определяется путем умножения базального метаболизма (Мб) и коэффициента активности:

<i>Суточная потребность энергии = Мб*Ка</i>
<i>Мб=88,362 + (13,397 • вес в кг) + (4,799 • рост в см) — (5,677 • возраст в годах) – для мужчин</i>
<i>Мб= 447,593 + (9,247 • вес в кг) + (3,098 • рост в см) — (4,330 • возраст в годах) – для женщин</i>
<i>Ка - коэффициент активности</i>
<i>1,2 - Малоподвижный образ жизни</i>
<i>1,375 - Умеренная активность (лёгкие физические нагрузки либо занятия 1-3 раз в неделю)</i>
<i>1,55 - Средняя активность (занятия 3-5 раз в неделю)</i>
<i>1,725 - Высокая активность (интенсивные нагрузки, занятия 6-7 раз в неделю)</i>
<i>1,9 - Спортсмены</i>

Универсальным показателем пищевого статуса (сбалансированного питания) является индекс массы тела (ИМТ).

$$ИМТ = \frac{ВЕС (кг)}{(РОСТ (м) \cdot РОСТ (м))}$$

Благоприятными для здоровья показателями с учетом возраста и пола представлены в таблице (табл. 2). Снижение показателей свидетельствует о дефиците массы тела, повышение о избыточной массе тела и ожирении. И тот и другой показатель является неблагоприятным фактором для организма человека.

Таблица 2

Индекс массы тела

Возраст	мужчины	женщины
18-25	20-25	19-24
26-35	21-26	20-25
36-45	22-27	21-26
46-55	23-28	22-27
56-65	23,5-28,5	23-28
старше 65	24-29	23,5-28,5

У людей различного типа телосложения этот показатель увеличивается (гиперстеники) или уменьшается (астеники) на 10%. Тип телосложения определяется путем измерения самого тонкого места на запястье (индекс Соловьева (табл. 3).

Таблица 3

Определение типа телосложения

Тип телосложения	Окружность запястья (см)	
	мужчины	женщины
Нормостеник	18 - 20	15 - 17
Гиперстеник	более 20	более 17
Астеник	менее 18	менее 15

На наличии лишнего веса и висцеральное ожирение указывает объем талии. Оптимальное значение для мужчин — 94-95 см, для женщин не более 80 см. При повышении объема 102 см для мужчин и 88 см для женщин показатель ожирения.

Для здорового питания прежде всего необходимо сбалансированное потребление белков, жиров и углеводов. В рационе должны присутствовать все три компонента. Соотношения их потребления зависит от возраста, активности, образа жизни. Особое внимание необходимо уделить употреблению витаминов, макро- и микроэлементов. Признаки гиповитаминозов представлены в таблице (табл. 4).

Таблица 4

Наиболее часто встречающиеся признаки гиповитаминоза

Симптомы	Недостаточность витамина
Ангулярный стоматит, хейлоз	Рибофлавин, пиридоксин
Глоссит	Рибофлавин, пиридоксин, цианокобаламин, никотиновая кислота, фолиевая кислота
Бледность кожи и слизистых оболочек	Аскорбиновая кислота, цианокобаламин, никотиновая кислота, фолиевая кислота, биотин, ретинол
Сухость кожи	Аскорбиновая кислота, пиридоксин, биотин, ретинол
Себорейное шелушение кожи	Рибофлавин, пиридоксин, биотин, ретинол
Угри, фурункулы	Пиридоксин, никотиновая кислота, ретинол
Сухость, волос, выпадение, перхоть	Пиридоксин, биотин, ретинол
Диспептические расстройства, диарея, нарушения моторики кишечника	Цианокобаламин, никотиновая кислота, фолиевая кислота, ретинол
Конъюнктивит	Рибофлавин, пиридоксин, ретинол
Микроцитарная гипохромная анемия	Пиридоксин
Микроцитарная гиперхромная анемия	Цианокобаламин, фолиевая кислота
Парестезии	Тиамин, цианокобаламин
Периферические полиневриты	Тиамин, пиридоксин
Повышенная восприимчивость к инфекциям	Аскорбиновая кислота, ретинол
Астенический синдром	Аскорбиновая кислота, тиамин, рибофлавин, цианокобаламин, ретинол, токоферол
Раздражительность, беспокойство	Аскорбиновая кислота, тиамин, пиридоксин, цианокобаламин, никотиновая кислота, биотин
Бессонница	Пиридоксин, никотиновая кислота
Светобоязнь, нарушение сумеречного зрения	Ретинол, рибофлавин
Склонность к геморрагиям	Аскорбиновая кислота, токоферол
Тошнота	Тиамин, пиридоксин

При необходимости наличие дефицита витаминов и микроэлементов можно определить лабораторным способом.

Белок (протеин) основной компонент, из которого состоят все клетки и ткани нашего организма. Основным источником белка являются мясные и молочные продукты. Мясные продукты содержат достаточно большое количество жира (насыщенные жирные кислоты), поэтому необходимо заменять мясные продукты с повышенным содержанием жира на тощее мясо, мясо птицы, рыбу, которые содержат меньше насыщенных жиров.

Свободные сахара (все сахара, добавляемые в пищевые продукты или напитки производителем, поваром или потребителем, а также

сахара, естественным образом присутствующие в меде, сиропах, фруктовых соках и их концентратах) должны составлять менее 10% от общей потребляемой энергии. Это эквивалентно 50 г (или 12 чайными ложками без верха) на человека с нормальным весом, потребляющего около 2000 калорий в день. В идеале, в целях обеспечения дополнительных преимуществ для здоровья, они должны составлять менее 5% от общей потребляемой энергии.

Снижение потребления сахаров достигается путем ограничить потребление пищевых продуктов и напитков с высоким содержанием сахаров (сладкие закуски, конфеты, все типы напитков, содержащих свободные сахара (газированные и негазированные прохладительные напитки, фруктовые и овощные соки и напитки, жидкие и порошковые концентраты, воды со вкусовыми добавками, энергетические и спортивные напитки, готовый чай, готовый кофе и молочные напитки со вкусовыми добавками) и заменой сладких закусок свежими фруктами и овощами.

Жиры должны составлять менее 30% от общей потребляемой энергии. Необходимо отдавать предпочтение ненасыщенным жирам (содержащимся в рыбе, авокадо и орехах, а также в подсолнечном, соевом, рапсовом и оливковом масле). Рекомендуются сократить потребление насыщенных жиров, содержащихся в жирном мясе, сливочном масле, пальмовом и кокосовом масле, сливках, сыре, свином сале до менее 10% и трансжиров всех видов, включая как трансжиры промышленного производства (содержащиеся в запеченных и жареных продуктах, заранее упакованных закусочных и других продуктах, таких как замороженные пиццы, пироги, печенье, вафли, кулинарные жиры и бутербродные смеси), так и трансжиры естественного происхождения (содержащиеся в мясной и молочной продукции, получаемой от жвачных животных, таких как коровы, овцы, козы и верблюды) до менее 1% от общей потребляемой энергии. При этом промышленные трансжиры (кондитерский жир, маргарин), пальмовое, кокосовое масло, необходимо полностью исключить из рациона.

Потребление жиров, особенно насыщенных жиров и трансжиров промышленного производства, можно сократить готовя пищу на пару или варить, а не жарить и не запекать, заменять сливочное масло, свиное сало на растительные масла, богатые полиненасыщенными жирами, такие как соевое, каноловое (рапсовое), кукурузное, сафлоровое и подсолнечное масло, употреблять в пищу молочную продукцию со сниженным содержанием жиров и постное мясо или обрезать видимый жир с мяса, ограничивать потребление запеченных и жареных

продуктов, а также заранее приготовленных закусочных и других продуктов (например, пончиков, кексов, пирогов, печенья и вафель), содержащих трансжиры промышленного производства.

Ежедневное потребление по меньшей мере, 400 г. фруктов, овощей, бобовых (чечевица, фасоль), орехи и цельные злаки (не переработанная кукуруза, просо, овес, пшеница и неочищенный рис) обеспечивает ежедневное поступление клетчатки. Необходимо всегда включать в рацион овощи, употреблять в качестве закуски разнообразные свежие фрукты, употреблять сезонные продукты.

Потребление соли на уровне менее 5 г (эквивалентно примерно одной чайной ложке) в день. Соль должна быть йодированной.

Потребление соли можно сократить, ограничив количество соли и приправ с высоким содержанием натрия (например, соевого соуса, рыбного соуса и бульона), добавляемых во время приготовления еды, не ставить на стол соль и соусы с высоким содержанием натрия, ограничить потребление соленых закусок, выбирать продукты с низким содержанием натрия.

Именно несбалансированное питание и излишний вес могут активно поддерживать системное хроническое воспаление, которое играет важную роль в развитии хронических сердечно-сосудистых, онкологических и инфекционно-воспалительных заболеваний.

Эндокринная система

представлена сетью желез, вырабатывающих и выделяющих различные гормоны, которые осуществляющие регуляцию процессов жизнедеятельности организма и прежде всего обмена веществ. К эндокринным железам относятся: гипоталамус, гипофиз, эпифиз, щитовидная и паращитовидные железы, вилочковая железа, надпочечники, поджелудочная железа, яички у мужчин, яичники у женщин (рис. 5). Они

вырабатывают гормоны, которые влияют на все процессы жизнедеятельности человека. Под их контролем функционируют внутренние органы, осуществляется обмен веществ, поддерживается гомеостаз, происходит рост и развитие организма.

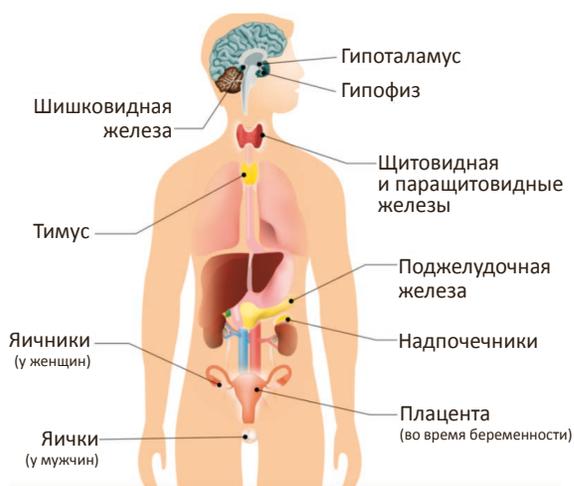


Рис. 5. Эндокринная система

Выделяют несколько систем регулирования осуществляемые гормонами (табл. 5).

Таблица 5

Гормональная система регуляции

Система	Основные гормоны	Функция
Гипоталамо-гипофизарно-щитовидная	Тиреотропный гормон (ТТГ), тироксин (Т4), трийодтиронин (Т3),	Регуляция обмена веществ (аэробного дыхания, контроль метаболизма белков, липидов и углеводов, температуры). Реакция на стресс.
Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая	Кортизол (Гидрокортизон), АКТГ (Адренокортикотропный гормон), дегидроэпиандростерон	Контроль стресса. Регуляция иммунной системы, пищеварение, настроение и эмоции, сексуальность, а также накопление и расход энергии.
Гипоталамо-гипофизарно-гонадная	Тестостерон,	Анаболическое действие, повышают утилизацию глюкозы клетками. Способствуют снижению жировой массы
	Эстрадиол,	Ускоряет обмен веществ, увеличивает накопления жира за счет увеличения ЛПВП, триглицеридов
	Прогестерон	Обеспечивает наступления и поддержания беременности. Обладает антиандрогенной активностью.
Гипоталамо-гипофизарно-соматотропная	Соматотропный гормон Инсулиноподобный фактор	Постнатальный рост человека. Регуляции плотности костей, поддерживает мышечную массу и метаболизм жирных кислот
Гипоталамо-гипофизарно-пролактиновая	Пролактин	Участвует в созревании молочных желез во время беременности и индукция и поддержание лактации после родов. Контролирует метаболизм и развития организма. Обеспечивая нормальный менструальный цикл.
Ренин-ангиотензиновая	Ренин, ангиотензин I и II	Регулирует артериальное давление, водно-электролитный баланс, системное сосудистое сопротивление
Регуляция уровня сахара в крови	Инсулин, глюкагон	Поддержания гомеостаза глюкозы
Регуляция метаболизма кальция	Паратиреоидный гормон, Витамин D, Кальцитонин	Регуляция кальций-фосфорного обмена.

Нередко по нашему состоянию, изменившемуся самочувствию возможно определить нарушения функции той или иной гормональной

системы (табл. 6 - 9) или рассчитать риски развития того или иного гормонального нарушения.

Таблица 6

Признаки нарушения функции щитовидной железы

Гипотиреоз	Гипертиреоз
Дефицит гормонов	Повышенная выработкой гормонов
Увеличение железы (зоб)	
Изменения эмоционально-психологического состояния – плаксивость и раздражительность взамен прежнего спокойствия или равнодушие к ранее значимым вещам; Депрессия, перепады настроения Значительные изменения массы тела без явных причин; Дрожь в руках, повышенная потливость; Приступы головокружения и слабости; Ощущение жара или холода при адекватной температуре; Повышенное выпадение волос У женщин — нерегулярность менструального цикла; У мужчин – снижение сексуального влечения;	
Вялость, сонливость, заторможенность, флегматичность, панические атаки, усталость, нарушение памяти.	Раздражительность, чувство тревоги, плаксивость, нервозность, бессонница, жажда, потливость
Чувствительность к холоду	Непереносимость жары
Увеличение веса, отеки	Потеря веса на фоне повышенного аппетита
Одышка, брадикардия, гипотония	Тахикардия, мерцательная аритмия
Понижение температуры	Субфебрильная температура тела
Нарушение обмена липидов, анемия	Фиброзно-кистозная мастопатия, остеопороз, нарушение толерантности к углеводам
Запоры, дискинезия желчевыводящих путей	Нарушение функции печени. Поносы

Таблица 7

Признаки хронического стресса

Физические	Эмоциональные	Поведенческие
Головные боли Легкое головокружение Проблемы с желудочно-кишечным трактом Проблемы с кожей Учащенное сердцебиение Повышенное артериальное давление Сбивчивое дыхание Дрожание/подергивание мышц	Тревога / Приступы беспокойства Апатия/Вялость Путаница/дезориентация Плохое или депрессивное настроение Усталость Забывчивость/провалы в памяти Отсутствие фокуса Панические атаки Сложность принятия решений	Ухудшение гигиены или внешность Повышенное потребление алкоголя и/или курение Нарушения режима сна Беспокойство и ерзание Раздражительность и агрессия Плаксивость Изменения аппетита

Таблица 8

Признаки изменения уровня половых гормонов

МУЖЧИНЫ	ЖЕНЩИНЫ
ПОНИЖЕНИЕ АНДРОГЕНОВ	
Недостаток энергии. Раздражительность вплоть до агрессии. Рассеянность внимания. Понижение мышечной силы.	Понижение либидо, быстрая утомляемость. Чрезмерно повышенная раздраженность. Резкие перемены настроения. Мигрени. Потеря костной массы.
ПОВЫШЕНИЕ АНДРОГЕНОВ	
Избыточный рост волос превращения пушковых волос в терминальные (стержневые, жёсткие и пигментированные). Волосы локализуются преимущественно на лице (верхняя губа, подбородок), на груди, вокруг сосков, спине, по белой линии живота, поясничной области и на внутренней поверхности бёдер. Акне, алопеция, черный акантоз	
ПОНИЖЕНИЕ ЭСТРОГЕНОВ	
Увеличение доли жировой ткани в организме. Нарушение полового влечения и эректильной функции. Патология предстательной железы	В детском возрасте: медленное развитие молочных желез, женских половых органов, скелета. У взрослых женщины: резкая смена настроения, нерегулярные месячные, боли внизу живота во время месячных, бессонница, снижением работоспособности, ухудшением памяти, проблемы с кожей. Болезненный секс из-за отсутствия вагинальной смазки
ПОВЫШЕНИЕ ЭСТРОГЕНОВ	
Отложение лишнего жира по женскому типу. Доброкачественные гинекомастии. Угнетение выработки тестостерона (депрессии, стресс, нарушение половой функции). Может быть связано с употреблением продуктов питания содержащих большое количество эстрогенов.	Неконтролируемый набор массы тела. Нарушения менструального цикла. Повышенная чувствительность груди. Повышенная эмоциональность Частые мигрени. Выпадение волос. Проблемы с памятью. Бессонница

Таблица 9

Признаки изменения уровня кальция

Избыток	Недостаток
Чрезмерная жажда и мочеиспускание, изжога, депрессия, некоторые когнитивные нарушения, запор, повышенная утомляемость, мышечная слабость, низкий аппетит, тошнота. Остеопороз, образование камней в почках, нарушение работы нервной системы, аритмия. Избыток кальция вызывают также некоторые формы рака.	Ломкость ногтей и волос, головокружение и потеря сознания, нарушение глотания, боли в области позвоночника и таза, головокружение и потеря сознания, компрессионный перелом, беспокойство, раздражительность, уменьшение роста, пониженное артериальное давление, бронхоспазмы

Таблица 10

Признаки сахарного диабета

Признаки		
Сильная жажда и учащенное мочеиспускание	Повышенный аппетит, постоянное чувство голода	Инфекционно-воспалительные заболевания
Проблемы со сном	Изменение массы тела	Показатели сахара в крови
Зуд кожных покровов	Быстрая утомляемость	Эректильная дисфункция

Гипоталамус связывает нервную и эндокринную системы в единое целое за счет, имеющихся в нем нейросекреторных клеток, которые под действием нервных импульсов образуют гормоны, влияющие на работу гипофиза. Гипофиз производит свои гормоны, регулирующие работу других желёз внутренней секреции. Благодаря такой взаимосвязи нервная система оказывает влияние на выработку гормонов эндокринными железами и создают необходимые условия для адаптации к внешним условиям.

Однако организм должен себя защитить себя не только от физических и химических факторов внешней среды, но и от биологической агрессии в виде вирусов, бактерий, простейших и гельминтов, а также мутировавшие и/или злокачественно переродившиеся собственных клеток. Помимо этого, важнейшим является системы регенерации и инактивации патологических агентов. Все это осуществляет иммунная система.

Глава 4. Иммунная система как основная гомеостатическая система при реабилитации



Иммунная система - функционально взаимосвязанный комплекс органов, тканей, клеток, специфических белков и регуляторных компонентов, способная распознавать различные структуры как чужеродные для себя, так и измененные свои с дальнейшей их нейтрализацией и уничтожением с формированием невосприимчивости организма при их повторной встрече. Помимо этого, иммунная система контролирует пролиферацию клеток, процессы регенерации, осуществляет элиминацию и детоксикацию опасных для организма и разрушенных макро- и микромолекул и обеспечивает взаимодействие с нормальной микрофлорой (рис. 6).

Суммарная масса органов и клеток ИС составляет более **5 кг + 1,5-2 кг** печени + **2-5 кг** микрофлоры
 Лимфоциты основная популяция клеток иммунной системы, суммарная масса всех **лимфоцитов** более **1 кг**, моноциты, **макрофаги** (тканевые и циркулирующие) – **600-800 гр.**
 В организме взрослого человека содержится около **10^{13} лимфоцитов** – каждая **10** клетка человека.
 Из общего количества лимфоцитов в каждый момент времени в **периферической крови** находится только **0,2-2%**.
 Через лимфатический узел в **1 час** проходит **10^9 лимфоцитов**.

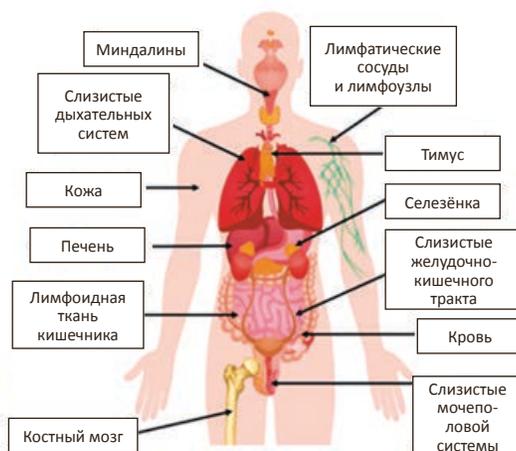


Рис. 6. Иммунная система человека

Компоненты системы иммунитета входят во все ткани организма, поэтому, с одной стороны изменения в системе иммунитета будут сказываться на функционировании одного или нескольких органов, а с другой - та или иная патология органов и систем будет влиять и на иммунитет. Вот почему иммунная система практически при любой патологии – неотъемлемый участник патологических процессов.

С функциональной точки зрения можно выделить три уровня защиты: барьерный или мукозальный, врожденный или неспецифический, адаптивный (приобретенный) или специфический иммунитет. Помимо этого, большое значение в защитных функциях принадлежит нормальной микрофлоре человека (рис. 7).

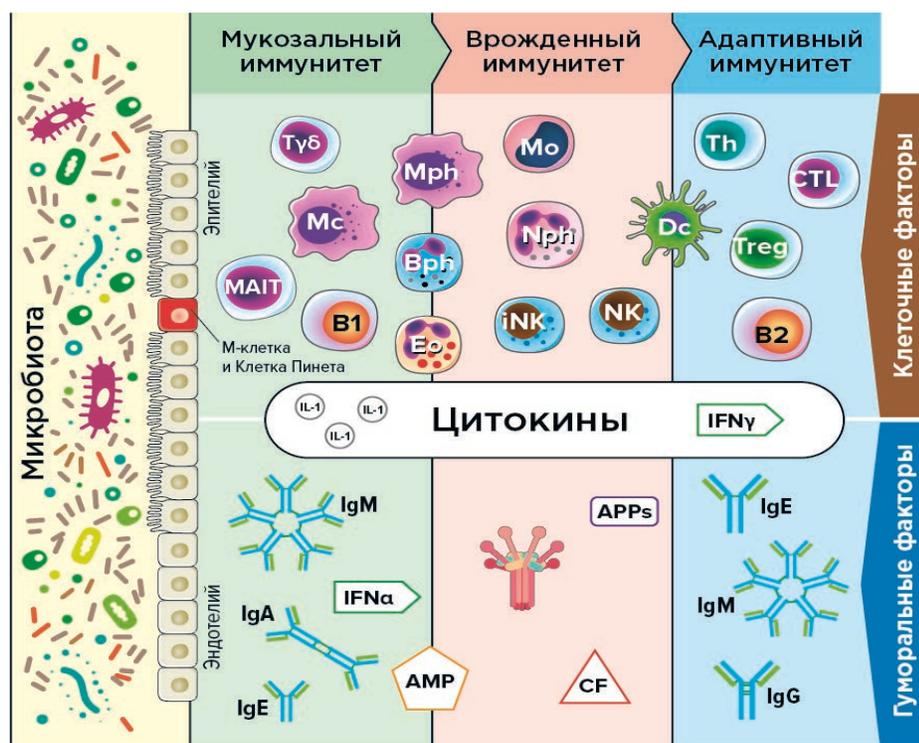


Рис. 7. Функциональная организация иммунной системы человека

Клетки иммунной системы являются ее основной функциональной единицей и включают в себя различные популяции (табл. 11). Традиционно к клеткам иммунной системы относят мононуклеарные фагоциты (моноциты, макрофаги, дендритные клетки), гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки и базофилы) и лимфоциты (врожденные лимфоидные клетки, Т- и В-лимфоциты).

Таблица 11

Клетки иммунной системы

Клетки иммунитета	Эффекторные клетки	Антигенпрезентирующие клетки	Регуляторные клетки
Клетки барьерных органов	Макрофаги, М-клетки, клетки Панета, тучные клетки, базофилы, эозинофилы, резидентные лимфоидные клетки, В1-лимфоциты, тромбоциты	Макрофаги Дендритные клетки. В-клетки, Эпителиальные клетки, Меланоциты Кератиноциты Эндотелиоциты Эозинофилы	Макрофаги Th1, Th2, Th17 Т-регуляторные Базофилы
Клетки врожденного иммунитета	Нейтрофилы. Эозинофилы. Базофилы. Макрофаги. NK-лимфоциты		Миелоидные супрессорные клетки
Клетки адаптивного иммунитета	Внутриэпителиальные лимфоидные клетки В-лимфоциты. Цитотоксические Т-лимфоциты (Тс1, Тс2, Тс17)		В-лимфоциты Th1, Th2, Th17 Т-регуляторные

Однако в настоящее время в связи с получением новых данных имеет смысл все клетки иммунной системы по происхождению разделить на эмбриональные и костномозговые. Некоторые макрофаги, включая клетки Купфера и Лангерганса, микроглии головного мозга, В1 лимфоциты, гамма/дельта Т-лимфоциты, формируются до рождения и поддерживают себя без дальнейшего участия в кроветворении во взрослом состоянии. Это же относится и к эпителиальным клеткам. Другая же группа (нейтрофилы, моноциты, Т- В-лимфоциты и пр.) имеют костномозговое происхождение и в основном реагируют на тот или иной патоген.

Клетки иммунной системы вырабатывают большое количество биологически активных молекул, которые выполняют эффекторные и регуляторные функции (табл. 12).

Таблица 12

Молекулы иммунной системы

Эффекторные		Регуляторные		
Специфические	Неспецифические	Цитокины	Медиаторы	Гормоны
Антитела (иммуноглобулины А М G E D)	α и β -интерфероны, комплемент, СРБ, ПКТ и др. белки острой фазы, факторы свертывания крови	Интерлейкины γ -интерферон ФНО, КСФ, хемокины, факторы роста	Гистамин Серотонин Простагландины Лейкотриены	Тимозин Тимопоэтин

Все эти вещества, играющие важную роль в процессе распознавания и элиминации из организма человека чужеродных веществ, тесно взаимосвязаны между собой и в то же время могут функционировать автономно.

Необходимо отметить, что основная роль в том, что человек не болеет, принадлежит мукозальному и врожденному иммунитету (рис. 8). Активация адаптивного иммунитета это высокоточное оружие срабатывает только при необходимости, когда все остальные эшелоны защиты преодолены.



Рис. 8. Роли различных факторов иммунитета в развитии заболевания

При реабилитационных мероприятиях важнейшим является восстановление эпителиальных барьеров, блокирование системного воспалительного ответа и стимуляция формирования адаптивного иммунитета с последующим поддержанием процессов регенерации. Важно значение при этом имеет метаболизм клеток иммунной системы.

Все процессы в иммунной системе связаны с другими органами и системами организма человека. В основном это осуществляется за счет метаболизма клеток (рис. 9).

В каждой клетке протекают сотни химических реакций, совокупность которых представляет обмен веществ (метаболизм). Однако в организме обмен веществ протекает не хаотично; он интегрирован и тонко настроен.

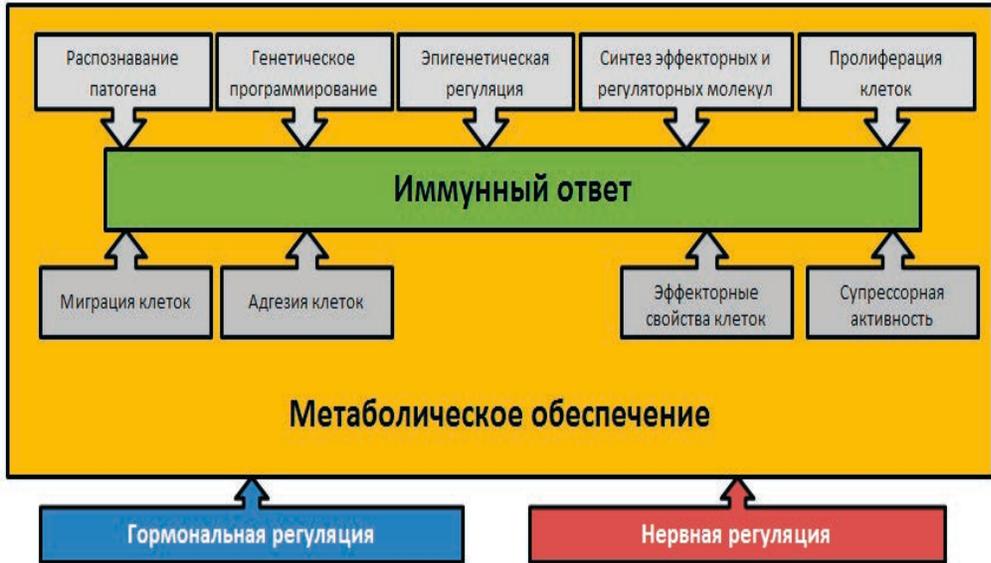


Рис. 9. Факторы, влияющие на иммунный ответ

Основные метаболические пути являются общими для большинства клеток и организмов и включают в себя три взаимосвязанных между собой процесса (рис. 10):

- распад органических веществ (углеводы, жиры, белки) с аккумуляцией энергии – энергетическое звено;
- синтез мономеров и макромолекул (с затратой энергии), в том числе гормонов, ферментов, кофакторов и пр. – пластическое звено;
- процесс обезвреживания и выведения токсичных продуктов, полученных в результате обмена веществ (продуктов метаболизма), в том числе свободных радикалов – звено утилизации.

Из многочисленных метаболитов наиболее важны пируват и ацетил-КоА. Эти соединения служат связующими элементами между метаболизмом белков, углеводов и липидов. К метаболическому пулу принадлежат также промежуточные метаболиты цикла Кребса. Этот циклический путь (цикл трикарбоновых кислот, цикл лимонной кислоты) играет как катаболическую, так и анаболическую роль, т.е. является амфиболическим. К конечным продуктам разрушения органических веществ у животных относятся диоксид углерода (CO_2), вода (H_2O) и аммиак (NH_3). Аммиак превращается в мочевины и в такой форме выводится из организма.

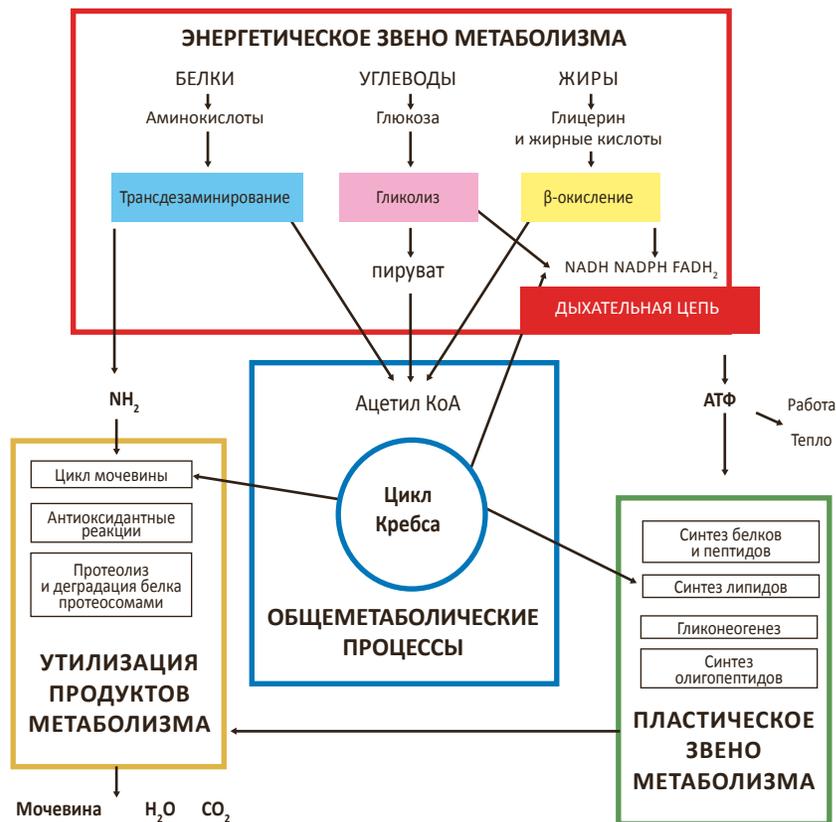


Рис. 10. Основные метаболические пути клеток иммунной системы

Энергетическое звено метаболизма. Полученные из питательных веществ (белки, углеводы, нуклеиновые кислоты и липиды) на I этапе катаболизируются до простых метаболитов: глюкозы, отдельных аминокислот, глицерина, жирных кислот, которые получают в пищеварительном тракте. Высвобождение энергии осуществляется в результате окислительно-восстановительного распада. В дальнейшем, полисахариды расщепляются до моносахаридов (обычно гексоз). Жиры распадаются на глицерин и высшие жирные кислоты, а белки – на составляющие их свободные аминокислоты. Эти процессы в основном являются гидролитическими, и, освобождаясь в небольшом количестве, энергия используется в качестве тепла.

На II этапе мономерные молекулы (гексозы, глицерин, жирные кислоты и аминокислоты) подвергаются дальнейшему распаду, в

процессе которого образуются богатые энергией фосфатные соединения и ацетил-КоА.

Этот процесс сопровождается образованием ограниченного числа богатых энергией фосфатных связей путем субстратного фосфорилирования. Высшие жирные кислоты на этом этапе распадаются до ацетил-КоА, в то время как глицерин окисляется по гликолитическому пути до пировиноградной кислоты и далее до ацетил-КоА. Использование аминокислот, как источника энергии (при дефиците углеводов), осуществляется по-разному. Одни аминокислоты непосредственно превращаются в метаболиты цикла Кребса (глутамат), другие – опосредованно через глутамат (пролин, гистидин, аргинин), третьи – в пируват и далее в ацетил-КоА (аланин, серин, глицин, цистеин). Ряд аминокислот, в частности лейцин, изолейцин, расщепляется до ацетил-КоА, а из фенилаланина и тирозина, помимо ацетил-КоА, образуется оксалоацетат через фумаровую кислоту. Таким образом, II этап – это этап образования ацетил-КоА, являющегося в клетках по существу единым (общим) промежуточным продуктом катаболизма основных пищевых веществ. На III этапе ацетил-КоА подвергаются окислению («сгоранию») в цикле трикарбоновых кислот. Окисление сопровождается образованием восстановленных форм НАДН и ФАДН₂. По существу, первые три этапа можно определить, как процесс катаболического превращения крупных молекул.

На IV этапе осуществляется перенос электронов от восстановленных нуклеотидов на кислород (через дыхательную цепь). Он сопровождается образованием конечного продукта – молекулы воды. Этот транспорт электронов сопряжен с синтезом АТФ в процессе окислительного фосфорилирования.

Окислительное фосфорилирование самый эффективный способ синтеза АТФ, в результате которого компоненты дыхательной цепи катализируют перенос электронов от НАДН (или восстановленного убихинона) на молекулярный кислород. При этом образуется энергия для синтеза АТФ. Это постоянно действующий и наиболее эффективный путь энергообразования в клетках всех типов, так как в нем наряду с глюкозой, могут быть использованы не только жирные кислоты, но и кетоновые тела.

При снижении парциального давления кислорода до 90 мм.рт.ст. скорость аэробного гликолиза и окислительного фосфорилирования существенно снижаются. Клиническим эквивалентом этого снижения являются слабость, разбитость, плохое самочувствие в целом.

Помимо основного источника энергии, описанного выше, существуют альтернативные источники получения энергии:

Анаэробный гликолиз – при отсутствии или недостатке в клетке кислорода пировиноградная кислота подвергается восстановлению до молочной кислоты. Под действием лактатдегидрогеназы молочная кислота окисляется снова в пируват. Кроме того, током крови молочная кислота переносится в печень, где превращается в глюкозу, которая через кровь разносится по всему организму (цикл Кори). Анаэробный гликолиз может покрывать кратковременные энергетические нагрузки, даже субмаксимальные. Однако при заболеваниях анаэробный гликолиз не обеспечивает в полной мере потребности клеток в энергии, при этом накапливается молочная кислота, и в результате этого возникает недостаточность функциональных систем, в том числе, не связанных напрямую с пораженной системой или органом.

Субстратное фосфорилирование – образование АТФ в ходе метаболического цикла (переход сукцинат-КоА в сукцинат в цикле Кребса и образование пирувата при гликолизе). Эти реакции способны на некоторое время поддержать жизнедеятельность организма в отсутствии окислительного фосфорилирования.

Пентозофосфатный путь окисления глюкозы (или «пентозный шунт») – необходим для ресинтеза жирных кислот и предшественников нуклеотидов. При этом образуется НАДФН и продукты способные включаться в гликолиз и далее в цикл трикарбоновых кислот.

Гидролиз креатинфосфата – быстрый и кратковременный путь получения энергии за счет гидролиза креатинфосфата.

Образование инозинмонофосфата в результате конверсии АДФ в АТФ и АМФ.

β -Окисление жирных кислот, которое происходит в митохондриях, при низкой концентрации пирувата и высоком содержании НАД⁺.

Таким образом, основным источником энергии является цикл Кребса сопряженный с окислительным фосфорилированием. Главным и быстро мобилизуемым исходным субстратом служит глюкоза. Ее метаболизм покрывает основной обмен и обеспечивает жизнедеятельность организма. Главным регуляторным механизмом цикла трикарбоновых кислот и окислительного фосфорилирования является кругооборот окислительно-восстановительных эквивалентов, которые определяются отношением НАДН/НАД⁺.

Пластическое звено метаболизма. Синтез мономеров и макромолекул, в том числе гормонов, ферментов, кофакторов является основным фактором жизнедеятельности клетки, без которого невозможно представить нормальную жизнедеятельность организма.

Наиболее сложным и важным является процесс синтеза белка. От этого зависит приспособление к физиологическим потребностям при изменении внутренних и внешних условий. То есть синтез белка регулируется внешними и внутренними факторами и условиями, которые диктуют клетке, какой набор белка и его количество необходимо синтезировать для выполнения физиологических функций, которое реализуется за счет простых химических реакций – метилирование ДНК и деацетилирование гистонов. Эти механизмы служат для подавления экспрессии генов.

Биосинтез белка – сложнейший многостадийный процесс создания полипептидной цепи в клетках живых организмов. Упрощенно биосинтез белка можно разделить на стадии транскрипции и трансляции.

Транскрипция – процесс считывания генетического кода с молекулы ДНК. Трансляция заключается в синтезе полипептидной цепи в соответствии с информацией, закодированной в мРНК. В дальнейшем при помощи вспомогательных белков шаперонов складывается биологически активная конформация пептидной цепи (свертывание). При посттрансляционном созревании у многих белков удаляются части пептидной цепи или присоединяются дополнительные группы, например олигосахариды или липиды. Затем готовая белковая молекула транспортируется в нужное место клетки.

Значительно проще синтезируются углеводы и липиды. Это не что иное, как цикл простых биохимических реакций, катализируемых ферментами. Исходными субстратами служат вещества, поступившие в клетку или полученные при метаболизме.

В условиях дефицита углеводов необходимая концентрация глюкозы в крови может поддерживаться за счет ее синтеза (глюконеогенез). Синтез глюкозы протекает, как и при гликолизе, но в обратном направлении. Исходными соединениями для глюконеогенеза являются некоторые аминокислоты, лактат, а также глицерин, то есть те вещества, которые способны превратиться в пируват или любой другой метаболит глюконеогенеза (аспартат в оксалоацетат, глицерин в триозофосфат и т.д.). При различных физиологических состояниях для глюконеогенеза используются различные первичные вещества. В условиях голодания используется тканевой белок, который распадается до аминокислот.

При интенсивной физической работе используется лактат, образующийся в эритроцитах и мышечной ткани при недостатке кислорода. При распаде жиров образуется глицерин.

Синтез высших жирных кислот может протекать в клетках различных органов и тканей, однако основная масса соединений этого класса синтезируется в печени и в жировой ткани, а важнейшим субстратом, продукты метаболизма которого используются для синтеза липидов, является глюкоза.

Биосинтез липидов основан на синтезе жирных кислот из ацетил-КоА с дальнейшим превращением их в жиры, воск, фосфолипиды и некоторые другие более специализированные биологически активные вещества.

Необходимо отметить, что ряд полиненасыщенных жирных кислот не синтезируется в организме, хотя они необходимы для нормального функционирования. Поэтому линолевая и линоленовая кислоты являются незаменимыми (эссенциальными) и должны поступать в достаточном количестве с пищей.

Арахидоновая кислота может синтезироваться в клетках животных из линоленовых кислот, однако в условиях недостаточного поступления линоленовой кислоты с пищей арахидоновая кислота также становится незаменимой жирной кислотой. Эндогенный синтез других липидов осуществляется в цитозоле клетки. Все необходимые организму глицерофосфолипиды могут синтезироваться в его клетках, причем в клетках могут функционировать несколько альтернативных метаболических путей биосинтеза глицерофосфолипидов.

Все эти реакции требуют энергетических затрат. Энергия для синтеза доставляется реакцией расщепления АТФ. Поэтому каждое звено биосинтеза всегда сопряжено с распадом АТФ.

Утилизация продуктов метаболизма. В процессе жизнедеятельности человека, как описано выше, ежедневно разрушается и образуется большое количество органических веществ, прежде всего белков. Это постоянное разрушение и синтез позволяют клеткам быстро приводить в соответствие метаболические потребности с внешними воздействиями. Внутриклеточное разрушение белков происходит частично в лизосомах, частично в протеасомах (в них разрушаются неправильно свернутые или денатурированные белки).

При нарушении процессов деградации накапливаются лизосомы с разрушаемыми негидролизовавшимися фрагментами оргanelл и макромолекул (остаточные тела), что может привести к

необратимому повреждению клеток и как результат – к нарушению функций соответствующих органов.

Другая, хорошо регулируемая система деградации белков, локализована в цитоплазме. Она состоит из больших белковых комплексов, протеасом в виде бочковидной структуры. Белки, которым предстоит разрушение в протеасоме (например, содержащие ошибки транскрипции или состарившиеся молекулы), метятся путем ковалентного связывания с небольшим белком убиквитином. Меченые убиквитином (убиквитинированные) молекулы попадают в протеасомы, где происходит их деградация, при этом убиквитин не разрушается и после активации используется вновь.

В ходе деградации белков, если полученные аминокислоты повторно не используются для биосинтеза, они расщепляются до конечного продукта – аммиака. Аммиак является конечным продуктом метаболизма белков, аминокислот и других азотистых соединений, то есть конечным продуктом распада белка. Он высокотоксичен для организма человека, являясь клеточным ядом. Инактивация аммиака осуществляется, прежде всего, за счет образования мочевины, которое происходит преимущественно в печени. Накапливающийся в тканях аммиак, соединяясь с глутаматом (в основном) и с аспарагиновой кислотой, образуют нетоксичные комплексы для транспортировки – глутамин и аланин.

В печени, за счет ферментов – трансаминаз, происходит высвобождение аммиака из глутамин и аланина. В дальнейшем аммиак синтезируется в нетоксичную мочевину. Мочевина образуется в результате циклической последовательности реакций с участием гидрокарбоната, N-ацетилглутамата, орнитина, аспартата и фумарата (орнитинный цикл). Биосинтез мочевины требует больших затрат энергии. При необходимости небольшая молекула мочевины может проходить через мембраны. По этой причине, а также из-за ее хорошей растворимости в воде, мочевина легко переносится кровью и выводится с мочой.

Часть аммиака выводится непосредственно почками, где он высвобождается из глутамин за счет гидролиза амидной группы и диффундирует через клеточные мембраны в просвет канальца (в мочу).

Другими повреждающими факторами для клетки, которые возникают в процессе нормального обмена веществ, являются свободные радикалы. Свободные радикалы жизненно важные и необходимые для клетки соединения. Их образование осуществляется при участии определенных ферментных систем. Многие из них несут очень важные физиологические функции. Так, семихиноны, коэнзим Q и флавопротеины, используются в качестве окислительно-

восстановительных систем, служащих посредниками в передаче электрона.

Гидроксидрадикал необходим для синтеза ряда биологических регуляторов (например, простагландинов). Радикалы оксида азота (NO) участвуют в регуляции сокращения стенок кровеносных сосудов, а пероксинитрит стимулирует запрограммированную клеточную гибель (апоптоз). Свободные радикалы участвуют в формировании клеточного иммунитета.

Однако при изменении условий функционирования дыхательной цепи, при воздействиях ионизирующего излучения, ультрафиолетового облучения, под воздействием попавших в организм посторонних соединений, ксенобиотиков, при взаимодействии кислорода с ионами металлов и т.д. в организме образуются весьма активные молекулярные соединения: перекись водорода, гипохлорит и гидроперекиси липидов. Они являются сильными окислителями способными модифицировать белки, нуклеиновые кислоты, индуцировать перекисное окисление липидов (ПОЛ) и в результате цепных реакций приводить к множественным нарушениям мембран и к гибели клеток. Именно эти процессы вызывают развитие патологических состояний, и лежат в основе канцерогенеза, атеросклероза, хронических воспалений и нервных дегенеративных болезней.

Микробиота – отдельная структура, не относящаяся непосредственно к человеку, но, тем не менее, очень важна для нормального функционирования организма, в том числе для его защиты. Микробиота (нормальная микрофлора, нормофлора, комменсалы, биотоп) сообщество более 1000 видов симбиотических и комменсальных бактерий, архей, простейших, грибов и вирусов населяющих организм человека в пределах тканей и жидкостей. Объем микробиоты оценивается в 10^{14} клеток, составляя до 1% массы человека (около 1 кг). По количеству клеток микробиота сопоставима с общим количеством клеток человека, однако общий ее геном (микробиом) больше в 100 раз. Стоит обратить внимание, что при оценке микробиома в расчет не принимают вирусы и фаги, присутствующие в различных средах организма, которые по численности превосходят количество бактерий на порядок.

С клинической точки зрения необходимо выделить микроорганизмы постоянно живущие основные (резидентная микробиота – около 90%), постоянно живущие сопутствующие (факультативная микробиота – менее 9,5%) и случайно попавшие (транзиторная микробиота – до 0,5%). К транзиторной микробиоте относятся патогенные микроорганизмы.

Большое значение для здоровья человека играет нормальная микробиота (табл. 13). Микробиота – устойчивое сообщество микроорганизмов, обитающих на определенном участке организма хозяина, активно участвует в формировании мукозального иммунитета.

Таблица 13

Состав биотопов

Органы и ткани	Основные микроорганизмы
Кожа	<i>Actinobacteria</i> (51.8 %), <i>Firmicutes</i> (24.4 %), <i>Proteobacteria</i> (16.5 %), <i>Bacteroidetes</i> (6.3 %), грибы
Слизистая оболочка глаз	Грамположительные кокки (<i>Staphylococcus</i> и <i>Streptococcus</i>), грамотрицательные палочки и кокки (<i>Haemophilus</i> и <i>Neisseria</i>), и грибы (<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , and <i>Penicillium</i>)
Респираторный тракт	Нос - <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , непатогенные нейссерии, коринебактерии. Небные миндалины - <i>S. pyogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , неспорообразующие анаэробы. Легкие - <i>Prevotella</i> , <i>Sphingomonas</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Staphylococcus</i> и <i>Streptococcus</i> . Грибы: <i>Candida</i> , <i>Malassezia</i> , <i>Aspergillus</i>
Урогенитальный тракт	Наружные половые органы - <i>Staphylococcus</i> и <i>Streptococcus</i> , энтерококки, коринебактерии, энтеробактерии, неспорообразующие анаэробы, грибы. Влагалище (112 разновидностей в основном <i>Lactobacillus</i> (более 25 таксонов) Общая бактериальная масса: влагалище - 10^6 - 10^8 , для уретры и цервикального канала – 10^5 - 10^7 Анаэробные (<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp</i> ; и др.): показатель $<10^4$, Аэробные (<i>Enterobacter</i> , <i>Streptococcus spp</i> и <i>Staphylococcus spp</i>) $<10^4$, <i>Mycoplasma</i> и <i>Ureaplasma (urealyticum+parvum)</i> $<10^4$. Грибы рода <i>Candida</i> $<10^3$ Уретра у мужчин - <i>Corynebacterium</i> ; <i>Lactibacilli</i> ; <i>Bacteroides</i> ; <i>Actinobacteria</i> ; <i>Fusobacterium</i>
Пищеварительный тракт	Полость рта (более 275 разновидностей) - Анаэробные бактерии <i>Actinomyces</i> , <i>Arachnia</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> и др, <i>Lactobacillus</i> , <i>Leptotrichia</i> , <i>Peptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> . Грибы. Желудок и 12-перстная кишка 10^3 КОЕ /мл. - <i>Firmicutes</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Fusobacteria</i> . Тонкий кишечник 10^4 – 10^8 КОЕ/мл - <i>Firmicutes</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Bacteroidetes</i> Толстый кишечник 10^9 – 10^{13} КОЕ /мл. - <i>Firmicutes</i> (грам+) (более 50%), <i>Bacteroidetes</i> (30%), <i>Proteobacteria</i> (грам-) (3%), <i>Actinobacteria</i> (грам+) (1 %).

Популяция микробов, их количество и состав в различных тканях существенно отличаются. Если количество микробов увеличивается за пределы своих типичных диапазонов (чаще всего из-за нарушения функции иммунной системы), или микробы заселяют (например, из-за травмы) участки организма, где они обычно не присутствуют или стерильные зоны (кровь, брюшная полость и др.), возникают заболевания.

Микробиота играет решающую роль в обучении и развитии основных компонентов врожденной и адаптивной иммунной системы хозяина, в то время как иммунная система регулирует поддержание

ключевых характеристик симбиоза хозяина и микроба. Любой инфекционный процесс можно считать дисбиозом, т.к. когда начинает превалировать патогенный микроорганизм, снижается количество и разнообразие числа других бактерий. Как защитную функцию можно рассматривать процессы взаимодействия иммунной системы и нормальной микробиоты с формированием толерантности микробиоты и организма человека.

Считается, что у генетически восприимчивого хозяина дисбаланс во взаимодействии микробиоты и иммунитета в определенных условиях окружающей среды вносит вклад в патогенез множества иммуноопосредованных заболеваний.

Наиболее исследованной и самой большой по объему является микробиота желудочно-кишечного тракта (более 75%). Она представлена в основном анаэробами (табл. 14).

Таблица 14

Микробиота интестинального тракта

Тип	Класс	Семейство, вид
Firmicutes (50%)	<i>Clostridia</i>	<i>Lachnospiraceae</i> (20-25%) - <i>Faecalicatena contorta</i> . <i>Clostridiaceae</i> (1-3%), <i>Heliobacteriaceae</i>
		<i>Ruminococcaceae</i> (10-15%) - <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
	<i>Bacilli</i>	<i>Bacilliales</i> – <i>Bacillaceae</i> , <i>Staphylococcaceae</i> <i>Lactobacillus</i> – <i>Lactobacillaceae</i> , <i>Enterococcaceae</i> , <i>Streptococcaceae</i>
	<i>Mollicutes</i>	<i>Clostridium</i> , <i>Mycoplasma</i> u <i>Ureaplasma</i>
	<i>Negativicutes</i>	<i>Veilonellaceae</i>
Bacteroidetes (30%)	<i>Bacteroides</i>	<i>Bacteroidaceae</i> (10-15%), <i>Porphyromonadaceae</i> (4-8%), <i>Rickenellaceae</i> (3-5%)
	<i>Prevotella</i>	<i>Prevotellaceae</i> (4-8%)
<i>Proteobacteria</i> (3%)	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Escherichia</i>, <i>Klebsiella</i>
<i>Actinobacteria</i> (1%)	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Bifidobacterium</i>, <i>Propionebacterium</i>, <i>Atopobium</i>
<i>Fusobacteria</i>	<i>Fusobacteriia</i>	<i>Fusobacterium</i>
<i>Verrucomicrobia</i>	<i>Verrucomicrobiae</i>	<i>Verrucomicrobium spinosum</i>
<i>Archaea</i> (до 20%)	<i>Methanobacteria</i>	<i>Methanobrevibacter smithii</i>

Состав кишечных бактерий каждого человека индивидуален и формируется в зависимости от возраста, местоположения, характера питания, образа жизни и состояния здоровья. На основе микробного состава по преобладанию тех или иных ключевых родов бактерий *Bacteriodes*, *Prevotella* и *Ruminococcaceae* выделяют три основных энтеротипа (как группа крови): при 1-м энтеротипе доминируют представители рода *Bacteroides*, при 2-м – *Prevotella*, при 3-м – *Ruminococcus*.

Перспективным является разделять микроорганизмы, заселяющие кишечник, на гидрогенотрофы (способные метаболизировать, как источник энергии, молекулярный водород), ацетогенные бактерии (генерируют ацетат), сульфатредуцирующие бактерии (реализуют анаэробное дыхание с использованием сульфата).

Основная масса микрофлоры (пристеночная микрофлора) фиксирована и тесно связана с энтероцитами, образуя биопленку (микробно-тканевой комплекс, включающий в себя микроколонии бактерий и их метаболитов, секреты бокаловидных клеток, клеток Панета, эндокриноцитов и клеток иммунной системы), незначительная часть находится в просвете кишки (просветная микрофлора).

Микробиота активно участвует в пищеварении, расщепляя основные пищевые субстанции и синтезируя новые. Многие виды белков, жиров и углеводов из рациона человека могут быть расщеплены только определенными кишечными микроорганизмами (табл. 15).

Помимо этого, нормальная микрофлора участвует в синтезе короткоцепочечных жирных кислот (ацетат, бутират, пропионат и пр.), аминокислот (аргинин, глутамин), витаминов (К, В1, В2, В3, В5, В6, В12, С, Д, биотин, пантотеновой кислоты), гормонов. Она способствует всасыванию ионов железа, кальция, обеспечивая полностью питательными и энергетическими веществами эпителий кишечника, определяя его созревание и регенерацию. Также микробиота, участвуя в обмене солей желчных кислот и холестерина, обеспечивает гиполлипидемический эффект.

Микробные метаболиты способствуют укреплению эпителиального барьера, например индол, за счет связывания белков цитоскелета формирует плотные контакты между эпителиоцитами.

Детоксикационная функция микробиоты осуществляется путем нейтрализации экзогенных и эндогенных токсических продуктов, в т.ч. канцерогенов (амины, тиолы, фенолы, ксенобиотики и др.), которые в дальнейшем утилизируются в реакциях метаболизма и/или выводятся из организма с кишечным содержимым.

Одной из основных функций нормальной микрофлоры является предотвращение развития патогенных макроорганизмов, в основе которого лежит принцип микробного антагонизма. Помимо этого, в качестве защиты бактерии микробиоты кишечника вырабатывают антимикробные пептиды и другие метаболиты с антимикробными свойствами, изменяют pH, а также физически противодействуют колонизации патогенами.

Таблица 15

Участие микробиоты в обмене веществ человека

Тип бактерий	Участие в метаболизме	Диета
<i>Bacteroides</i>	Расщепляют клетчатку, гидролиз белков, переработка сложных углеводов	Мясные и сладкие блюда
<i>Prevotella</i>	Переработка сложных и простых углеводов	Растительная диета, вегетарианцы, сладкоежки
<i>Firmicutes faecalibacterium</i>	Производят масляную кислоту за счет расщепления сложных углеводов.	Большое потребление овощей, фруктов и злаков
<i>Firmicutes ruminococcus</i>	Способны перерабатывать целлюлозу, крахмала	Макароны, картофель зеленые бананы, чечевица, зеленый горошек, белая фасоль
<i>Firmicutes eubacterium</i>	Превращают лактат в кишечнике в масляную кислоту.	Цельные злаки, бурый рис
<i>Firmicutes blautia</i>	Расщепляют сложные углеводы с образованием ацетата	Большое употребление клетчатки
<i>Firmicutes roseburia</i>	Расщепляют растительные маннаны. Контролируют воспалительных процессов в кишечнике, атеросклероз	Орехи, бобовые, кокосы, томаты, кофейные зерна
<i>Firmicutes coprococcus</i>	расщепляют разные виды волокон и производят масляную кислоту	Большое употребление клетчатки
<i>Firmicutes erysipelotrichia</i>	метаболизируют жиры	Жирная пища
<i>Bifidobacterium</i>	синтезируют молочную, уксусную, муравьиную, янтарную и гамма-аминомасляную кислоты. Подавляют рост патогенных бактерий.	Ферментированные продукты (кефир, хлеб на закваске, квашеная капуста), соя, чеснок, томаты, лук, банан, яблоко, спаржа, мед.
<i>Lactobacillus</i>	Образуют антибиотические вещества – лактолин, лактоцидин, ацидофилин.	Молочные продукты
<i>Akkermansia</i>	Участвуют в обмене муцина, синтезирует жирные кислоты. Противовоспалительное действие	Голодание

Глава 5. Врожденный иммунитет и системный воспалительный ответ



Основной проблемой для врача является распознавание и лечение синдрома системного воспалительного ответа. Системное воспаление – типовой мультисиндромный, фазоспецифичный патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах – и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях. Его раннее выявление и нейтрализация является одним из важнейших мероприятий по нормализации работы иммунной системы, в том числе, и при реабилитации любого заболевания.

Сам термин «синдром системного воспалительного ответа – ССВО» (от англ. «Systemic inflammatory response syndrome», или SIRS) был принят в 1992 году на заседании Согласительной комиссии Американского колледжа пульмонологов и Общества критической медицины. Тогда же было определено, что этот термин предпочтительнее термина «сепсис» при описании распространенного воспаления (или клинической реакции на это воспаление), которое может возникнуть у пациентов с такими разнообразными заболеваниями, как инфекция, панкреатит, ишемия, множественная травма, геморрагический шок и т.д., а также опосредованными активностью иммунной системы повреждениями органов.

Основанием для диагностики ССВО было определено наличие двух или более представленных клинико-диагностических критериев:

температура тела более 38°C или менее 36°C;
частота сердечных сокращений более 90 уд/мин;
частота дыхания более 20 в минуту;
уровень лейкоцитов крови более $12 \cdot 10^9$ /л или менее $4 \cdot 10^9$ /л;
содержание молодых форм гранулоцитов более 10%.

Критерии диагностики были приняты в 1992 году, и до сих пор для многих клинических специалистов являются определяющими. Однако со временем стало очевидно, что постановка диагноза на основании этих критериев представляет трудности. Кроме того, эти критерии были описаны при диагностике сепсиса, а не «асептического» ССВО.

Недостатком предлагаемого способа диагностики ССВО, например, применительно к пациентам после полостных оперативных вмешательств является то, что тахикардия и тахипноэ в большинстве клинических ситуаций не являются диагностически значимыми ввиду проводимой противоаритмической терапии и продленной искусственной вентиляции легких. На температуру тела в значительной степени влияет применение анальгетиков, обладающих жаропонижающим эффектом. После проведенной операции со значительным повреждением тканей и органов лейкоцитоз со сдвигом формулы влево является естественной реакцией, а не проявлением осложненного ССВО.

Важно отметить сложные взаимоотношения системного воспаления, инфекции и полиорганной недостаточности. ССВО может быть ассоциирован с большим количеством патологических состояний, таких как травма, ожоги, панкреатит, ишемия, геморрагический шок и т.д.

Блокировка системного воспалительного ответа является одним из важнейших мероприятий первого этапа реабилитации. Однако на следующих этапах важно выявить его микросимптоматику, т.к. имеющиеся персистирующее воспаление может привести к снижению функции иммунитета, продолжающемуся повреждению органов и, как следствие, потерю мышечной массы и функции костного мозга с преобладанием «аварийного миелопоэза» и недостаточностью метаболической адаптации.

Патогенез системного воспалительного ответа сложен, и все время продолжает исследоваться, и уточняется. ССВО развивается в ответ на повреждение тканей и реализуется при участии инфламмасом.

На первом этапе системой врожденного иммунитета распознаются высококонсервативные чужеродные структуры, называемые PAMPs (от англ. «патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (образы)»), через специфические наследственно закодированные рецепторы PRRs (паттерн-распознающие рецепторы) и через систему адаптивных белков запускают синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-18, ФНО). Помимо этого, пораженные клетки запускают программируемую клеточную смерть в виде пироптоза. Это воспалительный тип гибели клеток (по типу некроза) с повреждением

клеточных мембран и выходом в межклеточное пространство большого количества аларминов или молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMP – damage-associated molecular pattern). Распознавание DAMP приводит к активации цитоплазматического комплекса – инфламмосомы, позволяющего переводить некоторые провоспалительные цитокины (IL-1 β и IL-18, например) из проформы в активный и готовый для секреции белок. Развивается воспаление. В целом, воспаление – это необходимая часть иммунного ответа, без которой успешное разрешение инфекционного процесса и прекращение повреждения клеток невозможны. Однако в некоторых случаях обычно на 7–10-е сутки болезни, наблюдается ухудшение состояния пациентов. Нарастает лихорадка, одышка, повышаются острофазовые маркеры воспаления (СОЭ, С-реактивный белок, ферритин), развиваются коагулопатии (повышение концентрации D-димера) и цитоллиз (повышение активности АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ). Это все проявления синдрома системной воспалительной реакции гиперцитокинемии или «цитокинового шторма». Развивающийся «цитокиновый шторм» приводит к поражению органов и систем и формированию острой полиорганной недостаточности. Если адаптивный иммунный ответ в течение длительного времени не запускается, это приводит к тяжелому заболеванию. Цитокины оказывают не только локальное действие, характеризующееся активацией комплекса сосудистых и тканевых изменений в зоне воспаления, но, попадая в кровоток, обладают дистанционным действием и вызывают развитие системных реакций. Системная воспалительная реакция носит, с одной стороны, компенсаторно-приспособительный характер, с другой стороны, при чрезмерной выраженности этих процессов развивается комплекс реакций повреждения и дезадаптации. При этом решающую роль в выраженности эффектов цитокинов и, соответственно, их направленности (протективное или повреждающее) играет степень дисбаланса цитокинов. Так, TNF α , IL-1, IL-6 воздействуют на центр терморегуляции, вызывают повышение температуры тела с лихорадкой, что является протективной реакцией организма. Те же цитокины могут стимулировать продукцию лейкоцитов в костном мозге. IL-1 и IL-6 являются мощными стимуляторами продукции белков острой фазы (например, С-реактивного белка) печенью. Вместе с тем, чрезмерно высокие уровни провоспалительных цитокинов могут вызывать неблагоприятные эффекты. Например, большие количества TNF приводят к снижению сердечного выброса, повышенной проницаемости сосудов, усилению тромбообразования, метаболическим

нарушениям, связанным с развитием резистентности к инсулину, и, в конечном счете, к развитию шока.

Следующим значимым фактором патогенеза системного воспаления, определяющим повреждающие эффекты, является окислительный стресс. Антиоксидантная система играет ключевую роль в защите тканей от ишемического повреждения (супероксиддисмутаза, гемоксигеназа, каталаза, глутатион-пероксидаза, глутатионредуктаза). При воспалении, гипоксии (ишемия) и стрессорной реакции антиоксидантный потенциал больных часто оказывается недостаточным для компенсации развивающихся нарушений, что служит пусковым моментом в запуске ОС. Восстановление перфузии тканей приводит к активному поступлению кислорода и глюкозы в клетки, вызывая резкую интенсификацию процессов свободнорадикального окисления и/или снижение резерва антиоксидантной защиты, результатом чего будет значительное накопление активных форм кислорода (АФК). В свою очередь АФК, в частности H_2O_2 , индуцируют появление однонитевых разрывов ДНК, которые усиливают экспрессию главного проапоптотического белка p53, приводя к апоптотической гибели клеток. Кроме того, активные формы кислорода обуславливают запуск программы апоптоза по митохондриальному пути с высвобождением растворимых межмембранных белков. Среди них имеется ряд ключевых апоптогенных факторов: цитохром C, прокаспазы-2, -3 и -9, белок AIF и эндонуклеаза G.

Наряду с активными формами кислорода, существенную роль в патологических процессах играют активные формы азота и их метаболиты. Окись азота (NO) – внутренняя регуляторная молекула, включенная в ряд физиологических процессов, как, например, регулирование тонуса сосудов и пролиферация гладкомышечных клеток. NO синтезируется во всех типах клеток, в том числе эндотелиальных и кардиомиоцитах, из L-аргинина.

В патологических условиях происходит перегрузка клеток ионизированным кальцием. Этот процесс опосредован через нарушение проводимости кальциевых каналов, либо через высвобождение ионизированного кальция из эндоплазматического ретикулума в цитозоль. Повышение в цитоплазме ионизированного кальция приводит к пермеабиллизации мембраны митохондрий и запуску апоптоза по митохондриальному пути. Ионы кальция участвуют в развитии апоптоза путем прямой активации Ca^{2+} , Mg^{2+} -зависимой эндонуклеазы и последующей межнуклеосомной дегградации ДНК.

Лизосомы наравне с клеточным ядром и митохондрией играют важную роль в апоптотической гибели клеток. Ряд факторов (активные формы кислорода, гипоксия, перегрузка клеток кальцием, цитокины, перерастяжение кардиомиоцитов) прямо или косвенно стимулируют пермеабиллизацию лизосомальных мембран и высвобождение в цитозоль катепсинов – цистеиновых лизосомальных протеиназ. В цитозоле катепсины могут запускать клеточную смерть различными путями, включая активацию каспаз, высвобождение проапоптотических факторов из митохондрий, а так же расщепление антиапоптотических белков семейства Bcl-2 и Bid.

В патогенезе ССВО важно участие эндокринной системы, особенно в отношении взаимной регуляции с иммунной системой. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadrenalовой систем с выходом большого количества кортизола и катехоламинов, по-видимому, приводит к нарушению баланса Th1/Th2 клеток. Предполагается, что ключевую роль в регуляции иммунных нарушений играет снижение экспрессии и сигналинга IL-12 и повышение экспрессии T-регуляторных клеток. Кроме того, цитокины, продуцируемые Th2, повышают экспрессию аргиназы 1 в миелоидных супрессорных клетках, приводя тем самым к дефициту аргинина, что в дальнейшем снижает функциональную активность лимфоцитов.

На ранних этапах развития ССВО большое количество лейкоцитов прикрепляется к активированным эндотелиальным клеткам стенок сосудов, что может нарушать микроциркуляцию. Отчасти адгезия лейкоцитов связана с повышенной экспрессией молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, к которой приводят высокие уровни медиаторов воспаления, таких как TNF α и IL-1. Помимо механического закупоривания микроциркуляторного русла, активированные лейкоциты могут повреждать окружающие эндотелиальные клетки и периваскулярные ткани. В результате развивается дисфункция эндотелия.

Активированные эндотелиальные клетки экспрессируют несколько факторов (например, тканевой фактор, молекулу адгезии тромбоцитов к эндотелиальным клеткам, тромбоксан), которые преобразуют их локальный коагулянтный статус из нейтрального в прокоагулянтный. Кроме этого, TNF α запускает каскады коагуляции путем активации внешних путей. Фактор XIIa запускает как внутренний путь свертывания крови посредством активации фактора XI, так и побуждает эндотелиальные клетки и макрофаги продуцировать тканевой фактор, который, в свою очередь, активировывает внешний путь

коагуляции. Возможно повышение уровней тканевого активатора плазминогена в плазме, оно быстро уравнивается высвобождением ингибитора активатора плазминогена. Процессу нарушения коагуляционного гемостаза способствует множественное действие тромбина и нарушение естественных ингибиторных механизмов, таких как антитромбин III, протеин С и плазменные ингибиторы фибринолиза. Эта прокоагулянтная среда в сочетании с повреждением эндотелиальных клеток предрасполагает к развитию чрезмерного количества микротромбов, дополнительно затрудняя местный кровоток и усугубляя дисфункцию органов-мишеней. Потенциально деструктивные местные и системные реакции при ССВО (повышенная периферическая вазодилатация, чрезмерная проницаемость микрососудов, ускоренное свертывание в микрососудах, активация лейкоцитов/эндотелиальных клеток) способствуют развитию глубоких патологических изменений в различных органах и считаются основными этиологическими факторами при развитии септического шока, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, острого респираторного дистресс-синдрома и других дисфункций органов-мишеней, приводящих к синдрому полиорганной недостаточности.

Таким образом, выброс провоспалительных белков и дисбаланс цитокинов являются наиболее важными компонентами развития системного воспалительного ответа. При этом продуцентами цитокинов являются не только клетки иммунной системы, но и клетки других органов и тканей (эндотелиоциты, кардиомиоциты, макрофаги, гепатоциты и т.д.). Гиперпродукция провоспалительных цитокинов, оксидативный стресс, протеазный взрыв – важные патогенетические составляющие фазы первичного флогогенного удара системного воспаления. В этих процессах ключевую роль играет врожденная иммунная система. Воспаление является типовым патологическим процессом, однако события, связанные с ним, в различных органах имеют отличия. Дисбаланс цитокинов в системном кровотоке, развивающийся при системном воспалительном ответе, является отражением сложной сети разнонаправленных регулирующих сигналов, модулируемых специфическими клетками микроокружения. Исходя из этого представления, ткани могут являться источником биологически активных веществ, инициирующих и поддерживающих системное воспаление за счет дистантного действия и вовлечения в процесс отдаленных органов. При этом триггером местного «стерильного» воспаления является ишемия/реперфузия, окислительный стресс, апоптотическое, некротическое, механическое повреждение тканей (рис. 11).

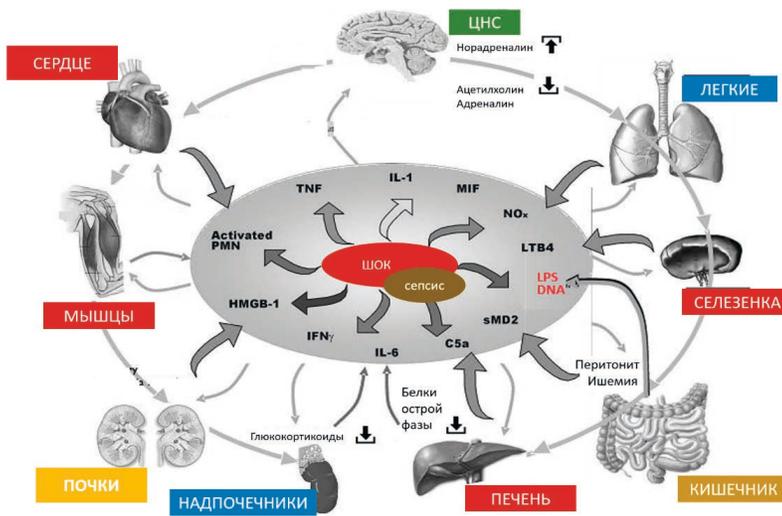


Рис. 11. Порочный круг развития системного воспаления и его распространение из одного компартмента в другой

(Journal of Endotoxin Research, Vol. 12, No 3, 2006 DOI 10.1179/096805106X102246)

Таким образом, за счет развития микроциркуляторных расстройств, нарушений гемостаза, вовлечения отдаленных органов в патологический процесс системный воспалительный ответ может иметь неблагоприятное течение с формированием изолированных органных дисфункций или полиорганной недостаточности. Однако в качестве противовеса ССВО имеется комплекс клеток и цитокинов, его блокирующий с формированием системы компенсаторного противовоспалительного ответа (КПВО). Считается, что за развитие ССВО отвечает система врожденного иммунитета, а КПВО обеспечивается активностью адаптивной иммунной системы. IL-10 является ключевым цитокином противовоспалительного ответа и продуцируется CD4⁺ Th2-клетками, моноцитами и В-клетками. Именно этот цитокин является главным в попытке иммунного ответа контролировать гипервоспаление.

Возможные взаимоотношения, а также варианты исходов клинического течения в зависимости от преобладания активности той или иной системы представлены на рисунке (рис. 12). Так, при гиперэргическом воспалительном ответе и полной несостоятельности противовоспалительной системы, а также стремительном течении возможно развитие полиорганной недостаточности, приводящей к смерти пациента.

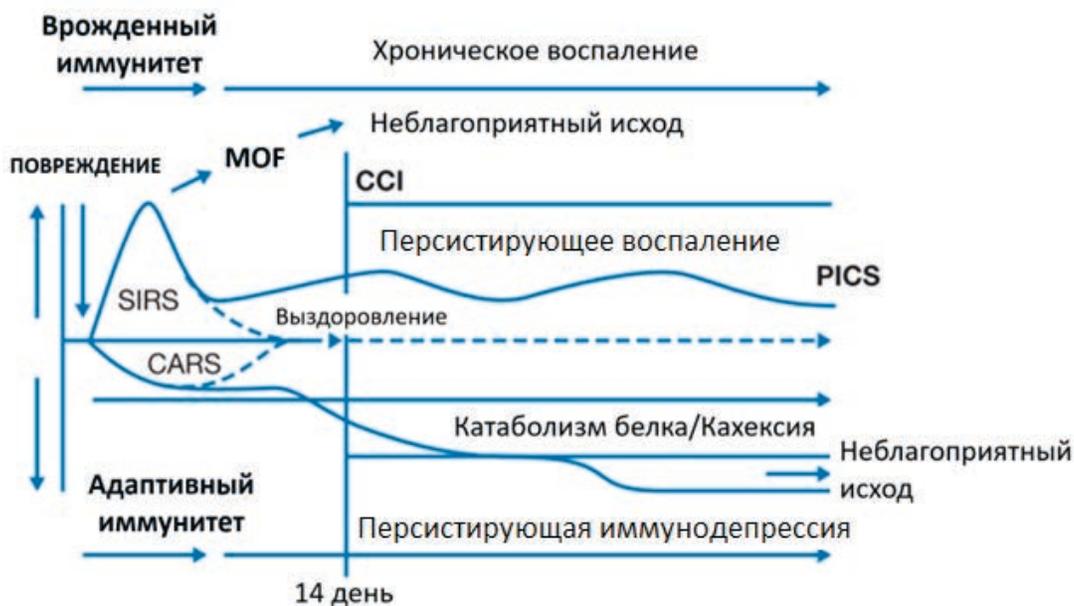


Рис. 12. Модель взаимоотношения систем воспалительного и противовоспалительного ответа, а также варианты клинических исходов

CCI - хроническое критическое заболевание

SIRS - синдром системного воспалительного ответа,

CARS - компенсаторный противовоспалительный ответ

MOF - полиорганная недостаточность

PICS - синдром стойкой иммуносупрессии и катаболизма

(адаптировано из J Trauma Acute Care Surg. 2014 Jan; 76(1): 21–30.

DOI:10.1097/TA.0b013e3182ab1ab5).

При недостаточной эффективности противовоспалительной системы, но при выраженном воспалительном ответе течение заболевания затягивается, что может привести к персистирующему хроническому воспалению с иммуносупрессией и катаболическим синдромом. С другой стороны, при явном преобладании противовоспалительной системы и, соответственно, активности адаптивной иммунной системы, возможно развитие прогрессивной иммуносупрессии, а при умеренном дисбалансе с преобладанием противовоспалительной системы – усиление катаболизма белков, кахексия и, в самых неблагоприятных случаях, смерть в отдаленном периоде.

Таким образом, баланс воспалительной (врожденный иммунитет) и провоспалительной (адаптивный иммунитет) систем является ключевым для течения ССВО и быстрого выздоровления, либо

затяжного течения и развития неблагоприятных исходов в случае дисбаланса этих систем.

Системный воспалительный ответ нельзя рассматривать как синоним инфекционного процесса. Если для генерализованной инфекции, системная воспалительная реакция является обязательным и неизменным атрибутом, то локализованный процесс может протекать и без явлений системного воспаления. Существует масса примеров запуска ССВО без инфекционного компонента. В частности, к таким ситуациям может относиться управляемая ишемия и реперфузия, сопровождающая проведение операции по реваскуляризации миокарда, когда кроме ишемии/реперфузии существует большое количество триггеров, к которым относятся механическое повреждение тканей с выходом большого количества аларминов, повреждение клеток вследствие развившегося окислительного стресса, контакт иммунокомпетентных клеток с большим количеством чужеродных материалов (трубок системы ИК, фильтров, оксигенаторов и т.д.), использование большого количества фармацевтических препаратов для проведения наркоза, кардиopleгии, поддержания функции жизненно важных органов. Кроме того, провоцировать системное воспаление может назначение препаратов, обладающих высокой медиаторной активностью, таких как фактор некроза опухоли и других цитокинов. Возможными осложнениями могут быть острый респираторный дистресс-синдром, шок, почечная недостаточность, полиорганная недостаточность. В 2001 году на международной конференции по сепсису (2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference) было предложено ввести ряд диагностических критериев системного воспаления, включающих, в том числе, биохимические и иммунологические показатели (табл. 16). В конечном счете, эти предложения направлены на систематизацию физических и лабораторных данных, которые побуждают опытного клинициста сделать вывод, что пациент «выглядит септическим». Вместе с тем, ни один из параметров не является специфическим для сепсиса. С патофизиологической точки зрения теперь считается, что сепсис представляет собой дисрегуляцию реакции организма на инфекцию, тогда как ССВО представляет собой нормальный физиологический ответ на инфекцию, который может быть адаптивным, что послужило основанием для пересмотра понятия сепсиса.

Таблица 16

Диагностические критерии системного воспаления

Показатель	Значение
Общие параметры	
Лихорадка (температура тела)	>38,3°C
Гипотермия (температура тела)	<36°C
Частота сердечных сокращений (тахикардия)	ЧСС >90 ударов/мин
Тахипноэ	>30 в минуту
Нарушения в ментальном статусе	Психо симптоматика
Значительные отеки или жидкостный баланс	Более 20 мл/кг за сутки
Гипергликемия при отсутствии диабета в анамнезе	Глюкоза плазмы >7,7 ммоль/л
Критерии воспаления	
Лейкоцитоз	>12 000 /мкл
Лейкопения	<4 000/мкл
Нормоцитоз с молодыми формами в формуле	>10%
С-реактивный белок (СРБ) плазмы	>2 стандартных отклонений от нормальных значений
Прокальцитонин плазмы	
Гемодинамические критерии	
Артериальная гипотензия	Систолическое давление <90 мм рт.ст., среднее артериальное давление <70 мм.рт.ст. или диастолическое давление >40 мм рт.ст
Сатурация кислорода смешанной венозной крови	>70%
Сердечный индекс	>3,5 л мин/м
Параметры органных дисфункций	
Артериальная гипоксемия	PaO ₂ /FIO ₂ <300
Острая олигурия	Моча <0,5 мл/кг/час
Повышение креатинина	≥0,5 мг/дл
Нарушения коагуляции	МНО>1,5 АЧТВ>60 с
Кишечник	Отсутствие шумов перистальтики
Тромбоцитопения	<100 000/мкл
Гипербилирубинемия	Общий билирубин > 70 ммоль/л
Гиперлактатемия	>3 ммоль/л
Микроциркуляторные расстройства	Уменьшение наполнение капилляров, пятнистость

Поскольку новые определения сепсиса смещают акцент с синдрома системного воспалительного ответа на органные дисфункции, было предложено использовать последовательную шкалу оценки органных дисфункций, что так же важно при реабилитационных мероприятиях (табл.17).

Таблица 17

**Шкала полиорганной недостаточности связанная с сепсисом
(шкала SOFA)**

Показатель	Баллы				
	0	1	2	3	4
Неврологический статус. Шкала комы Глазго	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	<6
Артериальная гипотензия	нет	Среднее артериальное давление <70мм рт.ст.	Низкие дозы добутамина и допамина	Допамин 5-15/ адреналина / нормадrenalин <0.1	Допамин >15/ адреналин/ норадреналин >0.1
Дыхательная система. Уровень PaO ₂ /FiO ₂	>400	300 - 399	200 - 299	100 - 199 + механическая вентиляция	<100 + механическая вентиляция
Мочевыделительная система. Креатинин мг/дл	<1,9	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9 или диурез < 500 мл/сут	> 5,0 или диурез < 200 мл/сут
Печень. Общий билирубин (ммоль/л)	<20	20 - 32	33 - 101	102 - 204	> 204
Система гемостаза. Тромбоциты 10 ⁹ /л	> 150	100 - 149	50 - 99	20 - 49	<20

Для оценки состояния функционирования основных систем организма может быть использован весь спектр возможностей лабораторной диагностики. Прежде всего это исследования абсолютного и относительного числа лимфоцитов, их основные субпопуляции и доли апоптотических клеток, изучение функционального состояния фагоцитарного звена – циркулирующих моноцитов и нейтрофилов периферической крови, равно как и определения уровня про- и противовоспалительных цитокинов, С-реактивного белка и компонентов каскада комплемента в сыворотке крови. Помимо этого, выделяют 7 параметров, которые обладали диагностической чувствительностью от 0,62 (LBP-lypopolysaccharide binding protein, липополисахарид

связывающий белок) до 0,87 (CD64) и специфичностью от 0,67 (СРБ – С-реактивный белок) до 0,93 (CD64).

Прокальцитонин (РСТ) является предшественником гормона кальцитонина. Повышение концентрации РСТ происходит при системном воспалении бактериальной этиологии, при тяжелых бактериальных инфекциях и сепсисе. Синтез РСТ активируется в клетках ретикуло-эндотелиальной системы. Основными индукторами его являются липополисахарид грамотрицательных бактерий, а также провоспалительные цитокины IL-6 и TNF α . Концентрация РСТ в плазме крови повышается пропорционально тяжести инфекционного процесса. Вместе с тем важно отметить, что умеренные повышения прокальцитонина являются атрибутом неинфекционного ССВО и могут быть связаны с изолированными органными дисфункциями, но не с наличием инфекции. Чувствительность теста определена в 0,79, специфичность – 0,78. Оценка уровня прокальцитонина – один из трех маркеров (наравне с уровнем СРБ и IL-6), которые являются основными и наиболее эффективными в диагностике ССВО.

С-реактивный белок относится к белкам острой фазы воспаления, продуцируемым гепатоцитами в ответ на повышенные уровни провоспалительных цитокинов, в частности IL-6. Имеется большое количество указаний на высокую диагностическую значимость СРБ в диагностике инфекции, а также на высокую неблагоприятную прогностическую значимость длительно повышенного уровня маркера. Вместе с тем совместная оценка уровня СРБ и прокальцитонина повышает качество диагностики инфекций и позволяет отличать пациентов с системной инфекцией от пациентов с неинфекционным ССВО. Чувствительность СРБ в диагностике инфекции и ССВО составила 0,75, а специфичность 0,67.

Интерлейкин-6 – один из самых важных цитокинов при острых воспалительных реакциях, имеющий как местные, так и системные эффекты. Он запускает синтез белков острой фазы в печени, стимулирует выработку нейтрофилов в костном мозге и способствует дифференцировке Т-хелперов в направлении Th17. IL-6 синтезируется мононуклеарными фагоцитами, дендритными клетками, эндотелиальными клетками, фибробластами и др. в ответ на РАМР, а также в ответ на IL-1 и TNF. На примере больных с ССВО и сепсисом было показано, что наравне с прокальцитонином и СРБ, IL-6 может быть полезен в диагностике этих состояний. Вместе с тем, прокальцитонин, IL-5 и IL-6 обладают отличительными свойствами

для определения степени тяжести сепсиса. Чувствительность маркера составила 0,72, а специфичность – 0,73.

sTREM-1 (от англ. «soluble trigger receptor expressed on myeloid cells») – растворимая форма триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках. TREM-1 является активирующим рецептором моноцитов и нейтрофилов, является важным регулятором в системе врожденного иммунитета и индукции адаптивного иммунитета. До недавнего времени TREM-1 считался маркером сепсиса и инфекционного СВО. Умеренное повышение мембранной и растворимой формы TREM-1 (sTREM-1) наблюдается во время инфекций, вызванных бактериями, вирусами и грибами, а значительное увеличение – при сепсисе и септическом шоке. Однако за последние годы появились исследования, указывающие на связь TREM-1 с ССВО неинфекционного генеза. Диагностическая чувствительность маркера оценена в 0,78, специфичность – 0,78. Важно отметить, что динамическое исследование уровня sTREM-1 и сравнение с исходными, например дооперационными, значениями у пациентов с полостными хирургическими вмешательствами может выступать в качестве эффективного прогностического маркера неблагоприятного течения послеоперационного периода.

Presepsin (sCD14). CD14 – поверхностный многофункциональный гликопротеин, который присутствует на мембране различных клеток (моноциты, макрофаги, нейтрофилы, хондроциты, В-клетки и т.д.) или в растворенной форме – sCD14. Специфичный высокоаффинный рецептор для комплексов липополисахарида (ЛПС) и липополисахарид связывающего белка (LBP, от англ. «lipopolysaccharide binding protein»). В кровотоке растворимая форма появляется в результате шеддинга, а также в результате секреции гепатоцитами. В диагностике сепсиса и септических состояний продемонстрировал схожую значимость с прокальцитонином и СРБ. Таким образом, несмотря на достаточно высокую чувствительность (0,84) и специфичность (0,77), вследствие отсутствия преимуществ по сравнению общепринятыми тестами – уровень прокальцитонина и С-реактивного белка – вряд ли может быть признан в качестве дополнительного критерия диагностики ССВО и инфекций.

LBP (lipopolysaccharide binding protein). Представляет собой полипептид массой 50 кДа (в кровотоке – 58-60 кДа в результате гликозилирования). Синтезируется в печени и играет ключевую роль в функционировании иммунной системы как растворимая паттерн-распознающая молекула. LBP осуществляет связывание и рекрутинг

эндотоксина и является основным плазменным белком, ответственным за транспорт эндотоксина к эффекторным клеткам иммунной системы, несущим CD14. У пациентов с сепсисом отмечена повышенная секреция LBP в ответ на липополисахарид. В ряде исследований демонстрировал диагностическую эффективность, сопоставимую с прокальцитонином по идентификации бактериемии, в том числе у пациентов клиническими проявлениями ССВО и нейтропенией. Вместе с тем преимуществ не продемонстрировал и из отобранных наиболее перспективных маркеров обладал наименьшей чувствительностью (0,62) и, одной из наименьших, специфичностью (0,70).

CD64 и CD64 Index. CD64 является высокоаффинным Fc-рецептором, который в норме экспрессируется на моноцитах, макрофагах и слабо на покоящихся нейтрофилах. Ранее были опубликованы наблюдения, в которых у пациентов с ССВО неинфекционного генеза уровень экспрессии CD64 оставался неизменным, особенно на нейтрофилах. Оценка уровня экспрессии CD64 на нейтрофилах является наиболее чувствительным (0,87) и специфичным (0,93) тестом ранней диагностики инфекции, в том числе у пациентов с лихорадкой. Кроме того, дополнительное определение уровней прокальцитонина, IL-6 и СРБ может существенно повысить чувствительность и специфичность ранней диагностики инфекции.

Таким образом, синдром системного воспалительного ответа является опасным состоянием организма, развивающимся в результате различных воздействий и повреждений, и не только в результате инфекции, а также может сам по себе быть причиной более тяжелого течения основного заболевания и неблагоприятного прогноза. Патогенез ССВО сложен и включает в себя повреждение клеток и тканей различного генеза, активацию системы врожденного иммунитета, развитие цитокинового шторма с выбросом, в первую очередь, провоспалительных цитокинов, поражением эндотелия и развитием эндотелиальной дисфункции, компартиментализацией воспаления с поражением и вовлечением в процесс отдаленных тканей и органов. Для целей сдерживания в организме имеет место компенсаторная система противовоспалительного ответа, активность которой связана преимущественно с адаптивной иммунной системой.

Глава 6. Нарушения функций иммунной системы



Диагностика нарушений функции иммунитета достаточно сложна, диагностические критерии в настоящее время уточняются. Вместе с тем по современным представлениям диагностика проводится исходя из проявления различных заболеваний. Во всем мире с нарушением функции иммунной системы принято выделять:

- 1) первичные иммунодефициты;
- 2) вторичные иммунодефициты (ВИД);
- 3) аутоиммунные заболевания;
- 4) аллергии;
- 5) опухоли иммунной системы.

Но во всех этих случаях мы диагностируем не нарушения функции иммунной системы, а непосредственно определенные заболевания. Однако в патогенезе развития иммунопатологического состояния принимает участие, как правило, не один, а несколько типов реакций, при этом, учитывая клонально-селекционный тип реагирования иммунной системы, могут даже сочетаться гипоэргические и гиперэргические типы реакций при одной и той же патологии. Исходя из этого, в клинической работе необходимо определить наличие и охарактеризовать тот или иной иммунопатологический синдром, оценить степень его тяжести, выявить причины его возникновения, провести дополнительные лабораторные и инструментальные исследования, сформировать именно иммунологический диагноз, аналогичный диагнозу сердечной или печеночной недостаточности.

СИНДРОМЫ ГИПОРЕАКТИВНЫХ (ГИПОЭРГИЧЕСКИХ) СОСТОЯНИЙ:

1. **Недостаточность (иммунодефицит) клеточно-эффекторного звена иммунитета**, этот синдром проявляется одним или несколькими следующими признаками, а именно:

- частые ОРВИ (более 4 раз в год);

- клинически выраженные инфекции, вызванные группой вирусов герпеса (рецидивирующее течение герпеса 1 и 2 типа, 3 типа (герпес зостера), ЦМВ, ВЭБ;

- все виды бородавок, остроконечные кондиломы, опосредованные папилломавирусом человека и контагиозным моллюском;

- вирусные гепатиты (В, С, D, F, G);

- повторные детские инфекции и/или инфекции, развивающиеся после проведения вакцинации (у детей старше 7 лет и взрослых);

- вирусные энтериты;

- грибковые инфекции (кандидамикоз, дерматомикоз) кожи, ногтей, слизистых оболочек (молочница), внутренних органов.

- все виды опухолевых процессов.

2. Гуморально-эффекторный иммунодефицит (недостаточность) диагностирован при наличии у больного:

- бактериальных инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов более 3-4 раз в год с затяжным течением, с остаточными явлениями в виде субфебрилитета, астении, ангины;

- бактериальных инфекций легких (хронические бронхиты с бронхоспазмом или без него, пневмонии различной этиологии);

- бактериальных инфекций кожи и подкожной клетчатки (фурункулез, абсцессы, флегмоны, рецидивирующий парапроктит);

- инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы (цистит, пиелонефрит и др.);

- других бактериальных инфекций: менингоэнцефалита, артрита, сепсиса и пр.;

- заболеваний пищеварительного тракта, вызванных бактериями (стоматит, пародонтит, гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь, колит, энтероколит, холецистит, перитонит), дисбактериоз.

3. Синдром недостаточности макрофагально-фагоцитарного звена. Диагностические признаки нередко идентичны признакам синдрома недостаточности гуморального звена иммунитета. Однако обычно при этом синдроме бактериальные инфекции протекают вяло, без высокой температуры и других признаков воспаления. Характерными признаками недостаточности макрофагально-фагоцитарного звена считаются рецидивирующие абсцессы разных локализаций и локальные бактериальные инфекции.

4. Гипорегенеративный синдром. Определяется тогда, когда после повреждения не происходит возмещение дефекта ткани, идентично погибшей, с восстановлением структуры и способности органа к выполнению специализированной функции.

5. Синдром недостаточности регуляторного звена иммунитета. Диагностируется при сочетании вышеописанных синдромов. При этом необходимо выделить некоторые особенности течения этих заболеваний, а именно:

- устойчивость к стандартной специфической терапии или быстрое развитие рецидива после лечения.

- затяжное или хроническое течение с частыми рецидивами (непрерывно рецидивирующие бактериальные и/или вирусные инфекции слизистых оболочек респираторного, желудочно-кишечного и мочеполового трактов, кожных покровов);

- активация условно-патогенной флоры, микст-инфекция, смена возбудителя в динамике болезни (как правило, на фоне специфической терапии), вовлечение в процесс других органов;

СИНДРОМЫ ГИПЕРРЕАКТИВНЫХ (ГИПЕРЕРГИЧЕСКИХ) СОСТОЯНИЙ:

1. Реагиновый (анафилактический, atopический) синдром. Его развитие связано с действием IgE и частично с IgG на тучные клетки. Синдром проявляется реакциями, возникающими обычно через 5-30 мин. после контакта сенсibilизированного организма со специфическим аллергеном. Они бывают общие (анафилактический шок) и местные (крапивница, отек Квинке, бронхиальная астма, полиноз, atopический дерматит, аллергический ринит).

2. Антителозависимый цитотоксический синдром (цитолитический или антителозависимая цитотоксическая гиперчувствительность). Он наблюдается при попадании в организм гомологичных антигенов, при лекарственной аллергии. Это один из механизмов развития аутоиммунных заболеваний, где в качестве антигена выступают собственные аутоантигены.

3. Синдром патогенного воздействия иммунных комплексов. Проявления, обусловленные образованием иммунных комплексов, обычно связаны с хроническими персистирующими инфекциями, аутоиммунными заболеваниями, поступлениями большого количества антигена в сенсibilизированный или интактный организм (сывороточная болезнь).

4. Клеточно-опосредованная цитотоксичность (гиперчувствительность замедленного типа). Клинически это проявляется через 21–28 суток с развитием гранулемы, способствующей ограничению инфекции. К основным заболеваниям с реакциями гиперчувствительности замедленного типа относятся проказа, туберкулез, шистосомоз, саркоидоз, болезнь Крона, бруцеллез, сифилис.

5. Реакции врожденного иммунитета (аутовоспалительные реакции) патогенетически связаны с аномальной активацией врожденного иммунитета, клинически проявляются повторяющимися эпизодами лихорадки с системным воспалением, различными типами поражения кожи и/или слизистых, и/или суставов. Это основной механизм развития подагры, болезни Крона, псориаза, саркоидоза. Также этот синдром встречается при злокачественных новообразованиях, инфекциях (например, COVID-19, ВЭБ, сепсис) и первичных иммунодефицитах.

В дальнейшем при положительном ответе на наличие иммунопатологического состояния и определения иммунопатологических синдромов очень важно определить длительность его течения. Выделяют транзиторные и стойкие проявления дисфункции иммунной системы.

1. Транзиторные (острые) иммунопатологические состояния развиваются и протекают не более 6 мес., как правило, изменения со стороны иммунной системы спонтанно исчезают при устранении их причины.

2. Стойкие, хронические дисфункции иммунной системы возникают вследствие длительно действующих патологических процессов более 6 мес.

По распространенности и по степени тяжести следует выделить иммунные нарушения легкой, среднетяжелой и тяжелой степени (табл. 18).

Таблица 18

Определение степени тяжести иммунных нарушений

Признак	Степень тяжести		
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Локализация процесса	Локальная не более одного органа	Вовлечены другие органы	Генерализованный процесс
Нарушение функции пораженного органа	Нет	Имеются	Выражены
Периферические лимфатические органы	Не задействованы	Задействованы	Задействованы
Воздействие на организм в целом	Нет	Не выражено	Выражено
Угроза для жизни	Нет	Нет	Имеется

1. «Локальные (местные)» иммунные нарушения возникают на фоне патологии барьерных тканей (кожа, слизистые) чаще всего вследствие воспалительного процесса. Во внутренних органах повреждение местных клеток иммунной системы и затруднение поступления лимфоцитов, фагоцитов и АТ из крови могут происходить из-за нарушения микроциркуляции, ацидоза и т.п. Такие иммунодефициты имеют место у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями верхних дыхательных путей, ЛОР-органов, ареактивно текущими ранами и ожогами, а также при состояниях тканей, описываемых онкологами как предраковые: хронический воспалительный процесс, рубцы, длительно незаживающие трофические язвы и т.д. Обычно такие иммунные нарушения бывают легкой степени.

2. Системные иммунные нарушения – это нарушения средней и тяжелой степени, когда в процесс вовлечены органы и системы всего организма. Предлагается выделять три степени тяжести: легкую, среднетяжелую и тяжелую. Иммунные нарушения легкой степени характеризуются локальным поражением с вовлечением в процесс одного органа без повреждений функций всего организма. При тяжелой степени – это генерализованные процессы с нарушением функций организма с угрозой для жизни больного. Все оставшиеся клинические случаи следует квалифицировать как среднетяжелые.

Следующим этапом необходимо попытаться определить причину возникновения (этиологию) иммунопатологического состояния. Суммируя этиологические и патогенетические факторы развития иммунопатологий, в том числе с учетом данных ВОЗ, можно выделить следующие причины их возникновения.

1. Генетические, врожденные, первичные иммунодефициты представляет собой врожденные нарушения иммунной системы, обусловленные генетическими нарушениями.

2. Инфекции: острые и хронические вирусные, бактериальные, микст-инфекции, имеющие многофакторное повреждающее действие на иммунную систему (воздействие токсинов, других иммуносупрессирующих факторов, микробов и вирусов, истощение антиоксидантной системы и повреждающее действие свободных форм кислорода) и др.. Причинами могут служить протозойные и глистные инвазии (малярия, токсоплазмоз, лейшманиоз, трихинеллез, аскаридоз и т.д.); бактериальные инфекции (туберкулез, стафилококковая, пневмококковая, менингококковая инфекции, сифилис и др.); вирусные инфекции: а) острые – корь, краснуха, грипп, паротит, ветряная оспа, гепатит, герпес и др.; б)

персистирующие – хронический гепатит В, подострый склерозирующий панэнцефалит, СПИД и др.; в) врожденные – цитомегалия, краснуха.

3. Повреждающие факторы внешней среды физического и химического характера (температурные, лучевые, антропогенные загрязнения окружающей среды химическими токсическими веществами – тяжелыми металлами, пестицидами, хлорсодержащими веществами, радионуклидами и т.п., формирование разнообразных физических полей, широкое использование источников неионизирующих излучений), в том числе экологические (включая экологические катастрофы планетарного масштаба, типа аварии на ЧАЭС и др.).

4. Интоксикации различного генеза, как экзогенные (отравления), так и эндогенные (тиреотоксикоз, декомпенсированный сахарный диабет).

5. Ятрогенные факторы: длительный прием иммуносупрессантов.

6. Метаболические факторы.

Алиментарные – дефицит белков, макро- и микроэлементов, витаминов и других жизненно важных веществ вследствие недостаточного поступления их с пищей (социальные причины, «модные» диеты, самостоятельное голодание с целью снижения веса, омоложения, лечения и т.д.) или повышенного расхода из-за нарушения расщепления, всасывания и/или транспорта необходимых веществ.

Гипоксические – вследствие гипоксии различного генеза.

Эндокринные – нарушения обмена веществ вследствие заболеваний органов эндокринной системы (гипотиреоз, тиреотоксикоз, недостаточность половых гормонов, сахарный диабет и др.).

Стрессовые – вследствие нарушения нейрогормональной регуляции. Истощение антиоксидантной системы в результате хронической инфекции, радиационных поражений, заболеваний внутренних органов. «Истошающие заболевания» – цирроз печени, обширные ожоги, анемия, алкоголизм, наркомания и др.

7. Оперативные вмешательства, травмы.

8. Злокачественные новообразования, в том числе, лимфопролиферативные.

9. Аутоиммунные заболевания.

10. Состояния, приводящие к потере клеток иммунной системы и иммуноглобулинов (кровотечения, лимфоррея, нефриты).

11. «Физиологические» иммунодефициты, возникающие в периоды физиологических изменений в иммунной системе: ранний детский и старческий возраст, беременность. Возрастная инволюция тимуса начинается после полового созревания. Фактически все люди, кто

раньше, кто позднее, становятся «иммунными больными». Само развитие процесса старения и сопутствующих ему болезней (хроническое воспаление, аутоиммунные болезни, аллергия, опухоли) в значительной степени связывают с нарушением функции иммунной системы.

В некоторых случаях дисфункции иммунной системы развиваются без видимых причин. Такое состояние определяется как спонтанная форма иммунных нарушений.

При таком многообразии причин развития иммунных нарушений врачу необходимо выявить причину иммунопатологии, т. к. простое исключение фактора, неблагоприятно влияющего на иммунитет, уже приведет к клиническому эффекту. Чтобы рассмотреть причины иммунодефицитов, уместно еще раз вспомнить, что иммунитет человека есть сложная многокомпонентная система, и в защите организма от инфекции участвуют факторы как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Возможно, что дефект в этой системе может какое-то время не проявляться клинически в виде повышенной инфекционной заболеваемости, потому как все другие компоненты иммунитета находятся в нормальном функциональном состоянии и компенсируют этот дефект. Однако происходящие со временем и под влиянием различных неблагоприятных факторов изменения в этих компенсаторных компонентах могут давать суммарный эффект, ведущий к проявлению первичного дефекта и развитию повышенной заболеваемости.

Суммируя полученные данные на первом этапе на основании клинических данных, формируется иммунологический клинический диагноз (табл. 19).

Таблица 19

Клиническая классификация нарушений функции иммунной системы

По длительности	По этиологии	По патогенезу		По степени тяжести
		Механизм	Уровень нарушения	
Транзиторные	Врожденные	Гипореактивные	Клеточно-эффекторное звено	Легкой степени
			Гуморально-эффекторное звено	
Стойкие	Индукцированные	Гиперреактивные	Макрофагально-фагоцитарное звено	Средней степени
			Регуляторное звено	
	Спонтанные	Смешанные	Комбинированное	Тяжелой степени

В дальнейшем клинические признаки иммунных нарушений необходимо подтвердить лабораторными исследованиями. Общепринято считать, что для диагностики иммунных нарушений необходимы специальные иммунологические исследования. Это отчасти верно. Хотя и другие лабораторные исследования имеют значимую информацию о работе иммунной системы и причинах ее неадекватного функционирования.

Прежде всего, основным лабораторным исследованием для оценки иммунитета является клинический анализ крови с количественной и качественной оценкой всех классов форменных элементов крови. Определение общего количества лейкоцитов и процентного соотношения их основных субпопуляций (нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов) позволяет характеризовать различные звенья иммунной системы, дать предварительную оценку состояния иммунной системы.

Лейкоциты неоднородны, различные популяции лейкоцитов выполняют разные функции. Важным является то, какая именно популяция имеет отклонения. При этом наиболее важным является не относительное число (процентное соотношение клеток в лейкоцитарной формуле) отдельных клеток, а их абсолютная величина. Поэтому при анализе лейкоцитарной формулы необходимо произвести расчёт абсолютного числа отдельных популяций.

К клеткам врожденного иммунитета следует отнести нейтрофилы, эозинофилы, базофилы и моноциты. Основная часть лимфоцитов относится к клеткам адаптивного иммунитета.

Наибольшей популяцией лейкоцитов составляют **нейтрофилы**. Основная их функция – распознавание, захват и уничтожение бактерий и продуктов распада. Время циркуляции нейтрофила в крови составляет несколько часов. При выходе из костного мозга в кровеносное русло нейтрофилы, прилипают к эндотелию сосуда (пристеночный пул), затем в течение 8-10 часов, поступают в периферические ткани. При контакте с инфекционным агентом, стрессе, физических нагрузках и др. число нейтрофилов может резко увеличиться даже в течение нескольких часов. Это происходит за счёт мобилизации пристеночного пула и ускорения выхода нейтрофилов из костного мозга. Так, об активной работе именно костного мозга, особенно при инфекционно-воспалительных процессах, свидетельствует наличие в периферической крови палочкоядерных нейтрофилов более 5% и/или юных незрелых клеток гранулоцитарного ряда. Однако наличие

значительного количества незрелых гранулоцитов, в сочетании с бластами, характерно для онкогематологической патологии.

Нейтрофилией считают повышение абсолютного количества нейтрофилов более 7,5 тысяч в микролитре. Нейтропенией – снижение абсолютного количества ниже 1,5 тысячи в микролитре. При этом по степени тяжести нейтропения классифицируется следующим образом:

- легкая (1000 – 1500 на мкл)
- умеренная (500 – 1000 на мкл)
- тяжелая (500 на мкл)

Снижение количества нейтрофилов менее 500 в микролитре ведет к серьезным расстройствам иммунитета.

Эозинофилы. Как и нейтрофилы, способны к фагоцитозу бактерий, однако, основная их роль – борьба с паразитами и контроль аллергических реакций. В циркулирующей крови находятся не более часа, после чего поступают в ткани. Эозинофилией считается повышение их абсолютного количества более 700 в микролитре. В том случае, когда абсолютное количество эозинофилов стабильно сохраняется не менее 1500 в микролитре на протяжении длительного времени, возможно, поражение внутренних органов, вызванного эозинофильной инфильтрацией и воздействием токсических продуктов кислорода и гранулярных белков.

Базофилы. Клетки предшественники тучных клеток, основная их функция – выброс гистамина и других медиаторов, участие в аллергических реакциях различного типа. Базофилией считается повышение их количества более 150 в микролитре.

Моноциты. Предшественники макрофагов и дендритных клеток. Выполняют функции, сходные с функциями гранулоцитов, а именно – распознавание, захват и уничтожение бактерий и грибов, однако помимо фагоцитарной активности они перерабатывают патогены и презентуют их клеткам адаптивного иммунитета. Из кровотока моноциты в течение суток переходят в ткани, где дифференцируют в тканеспецифичный макрофаг. Макрофаги фагоцитируют погибшие лейкоциты, повреждённые клетки, очищая очаг воспаления, регулируют процессы регенерации. Время жизни этих клеток может достигать нескольких лет. Повышение числа моноцитов (моноцитоз) считается при повышении абсолютного количества моноцитов более 1000 в микролитре.

Наибольшим разнообразием отличаются **лимфоциты**. Основные клетки адаптивного иммунитета, которые за счет экспрессии на поверхности уникальных антигенных рецепторов распознают различные

антигены. В дальнейшем в зависимости от типа клетки они формируют гуморальный иммунитет (за счет синтеза антител различных классов) или клеточный иммунитет (формирования пула цитотоксических лимфоцитов). Часть лимфоцитов является клетками памяти, которые сохраняют информацию о ранее встречавшемся антигене. Лимфоциты обладают способностью синтезировать и секретировать в кровь различные белковые регуляторы – цитокины, посредством которых осуществляют координацию и регуляцию иммунного ответа. Часть лимфоцитов (NK- и NKT-клетки) обеспечивают противоопухолевый врожденный иммунитет.

Лимфоцитозом считается повышение абсолютного количества лимфоцитов более 5 тысяч в микролитре, лимфопенией – снижение лимфоцитов менее 1 тысячи в микролитре.

Как патологию можно расценивать наличие в периферической крови атипичных мононуклеаров и плазматических клеток (антителообразующие клетки, которые должны находиться в лимфатических узлах и селезенке).

Анализируя данные клинического анализа крови, возможно определить тип и характер иммунного ответа. Тип реакции иммунной системы рассчитывается из соотношения абсолютного количества гранулоцитов и лимфоцитов и характеризует состояние врожденного и адаптивного иммунитета (табл. 20).

Таблица 20

Определение типа реакции иммунитета по развернутому анализу крови

Показатели		Лимфоциты, абс.		
		понижены	норма	повышены
Лейкоциты, абс.	повышены	Активация врожденного иммунитета	Активация врожденного иммунитета	Активация адаптивного иммунитета
	норма	Угнетение иммунитета	Ареактивность иммунитета	Активация адаптивного иммунитета
	понижены	Угнетение иммунитета	Угнетение иммунитета	Активация адаптивного иммунитета

Тромбоциты – фрагменты мегакариоцитов, которые функционируют в системе свертывания крови. Тромбоциты циркулируют от 7 до 10 дней. Около одной трети депонируются в селезенке. Количество

тромбоцитов, как правило, от 140 000 до 440 000/мкл. Однако их концентрация может увеличиваться под воздействием воспалительных цитокинов или уменьшаться при недостаточности синтеза тромбопоэтина.

Традиционно для диагностики воспалительных состояний и мониторинга их течения определяется неспецифический показатель, отражающий изменения белкового состава плазмы крови – скорость оседания эритроцитов (СОЭ). При появлении в плазме крови большого количества белков острой фазы воспаления (фибриноген, С-реактивный белок, альфа- и гамма-глобулины и др.) сила отталкивания между эритроцитами снижается, и эритроциты оседают быстрее. На скорость оседания эритроцитов также влияет их морфология (пойкилоцитоз эритроцитов приводит к снижению СОЭ, сглаживание формы эритроцитов, напротив, может СОЭ ускорять), величина гематокрита (снижение гематокрита приводит к завышению СОЭ). При острых воспалительных заболеваниях СОЭ обычно повышается спустя сутки после начала заболевания, тогда как нормализация этого показателя после выздоровления происходит медленнее, и может занять от нескольких дней до двух и более недель.

Немаловажными являются биохимические исследования, характеризующие состояние иммунной системы.

Как экспресс диагностику нарушения гуморального звена иммунной системы можно рассматривать расчетный коэффициент разницы белка и альбумина. Показатель менее 19 указывает на угнетение иммунной системы. В дальнейшем это определяется при исследовании фракций общего белка крови.

При количественном определении фракций общего белка крови выделяют 6 стандартных фракций: 1. альбумины; 2. альфа1-глобулины; 3. альфа2-глобулины; 4. бета1-глобулины; 5. бета-2-глобулины; 6. гамма-глобулины.

Альфа1-глобулины – это белки острой фазы воспаления (альфа1-антитрипсин (ингибитор многих протеолитических ферментов – трипсина, химотрипсина, плазмина и т. д.), а также альфа1-кислый гликопротеин (орозомукоид)). **Альфа2-глобулины** – альфа2-макроглобулин, гаптоглобин, церулоплазмин (острофазные белки участвующие в развитии инфекционных и воспалительных реакций). **Бета-глобулины** состоят из трансферрина, гемопексина, компонентов комплемента. **Гамма-глобулины** – это иммуноглобулины (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD), представляющие собой антитела, которые обеспечивают гуморальное звено адаптивного иммунитета.

Самым быстрым и чувствительным индикатором повреждения тканей при новообразовании, воспалении, некрозе, травме является белок острой фазы – С-реактивный белок (СРБ). Синтезируется в гепатоцитах, за счет индукции антигенами, иммунными комплексами, бактериями, грибами, при некрозе тканей (появляется через 4 – 6 часов после повреждения), быстро и многократно увеличивается. Величина СРБ высоко коррелирует с активностью заболевания и стадией процесса. Он стимулирует фагоцитоз, активирует классическую систему комплемента, участвует во взаимодействии Т- и В-лимфоцитов. При эффективном лечении уровень СРБ снижается в течение 6 – 10 суток, что позволяет использовать этот тест для наблюдения за течением болезни и контроля адекватной терапии.

На состояние иммунной системы большое влияние оказывают нарушения обменных процессов и/или функции отдельных органов и систем.

Важным являются для диагностики белкового обмена общий уровень белков и альбуминов. Снижение их количества менее 60 г/л и 30 г/л, соответственно, свидетельствуют о белковой недостаточности. Это можно расценивать как причину иммунных нарушений.

О нарушении углеводного обмена будет свидетельствовать повышение/понижение уровня глюкозы (гипергликемия более 6 ммоль/л, гипогликемия менее 4 ммоль/л). Глюкоза основной субстрат энергетического обмена человека. Метаболизм глюкозы в условиях гипоксии сопровождается образование большого количества лактата. Лактоацидоз (значение лактата более 2,2 ммоль/л) – основная причина слабости и утомления.

На нарушение липидного обмена будут указывать увеличение или снижение уровня холестерина (норма от 3 до 5,2 ммоль/л). Нарушения функции иммунной системы могут быть связаны именно со снижением холестерина.

На недостаточность функции печени будут указывать уровень билирубина (более 30 ммоль/л) и АлАТ (более 35 Ед/л). На недостаточность функции почек – мочевины более 8 ммоль/л, креатинин более 100 мкмоль/л, калий более 4,5 ммоль/л. На нарушение системы регуляции агрегатного состояния крови указывают изменения показателей содержания плазменных факторов и тромбоцитов более чем на 20% от границ физиологической нормы. Повышение уровня ЛДГ более 220 Ед/л свидетельствуют о любых патологических процессах, которые сопровождаются разрушением клеток и потерей цитоплазмы.

Определяя клинический иммунологический диагноз, мы тем самым выделяем определенный иммунотип в формировании заболевания. **Иммунотипы** (эндотипы иммунного ответа) – это кластеры клинических компонентов заболевания (физиологические, иммунологические, патологические, генетические признаки, ответ на лечение и другие), которые в совокупности формируют фенотип заболевания.

Для определения иммунотипа необходимо определение общего количества лейкоцитов и их популяций и субпопуляций, прежде всего лимфоцитов, периферической крови. Референсные значения основных субпопуляций лимфоцитов представлены в таблице (табл.21).

Таблица 21

Относительное и абсолютное содержание основных популяций лимфоцитов в периферической крови

Популяции и субпопуляции	Относительное кол-во позитивных клеток (%)	Абсолютное кол-во кл/л (x10 ⁹)
Лимфоциты (CD45 ^{bright})	28 - 36	1,363 - 2,808
В-клетки общие (CD3 ⁺ CD19 ⁺)	7 - 17	0,111 - 0,376
НК-клетки (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺)	8 - 17	0,123 - 0,369
Т-клетки общие (CD3 ⁺ CD19 ⁻)	61 - 85	0,946 - 2,079
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺)	35 - 55	0,576 - 1,336
Т-цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	19 - 35	0,372 - 0,974
НКТ-клетки (CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD3 ⁺)	0,5 - 6	0,007 - 0,165
Расчетные показатели		
Показатель	Нормативные показатели	
Индекс соотношения (Тх/Тц)	1,5 - 2,6	
Контрольная сумма (Т+В+НК)	100±5%	

Большое значение при этом принадлежит определению абсолютного числа клеток, т.к. именно их снижение или увеличение имеет клиническую значимость. Изменение относительного числа популяций клеток в большей степени свидетельствует о дисбалансе и требует обязательного перерасчета на абсолютное количество.

Особое внимание при проведении иммунофенотипирования следует уделить подсчету контрольных сумм, характеризующих качество и достоверность проведенного исследования. Пожалуй, главной из них является сумма Т-, В- и НК-клеток, которая должна находиться в пределах 100% ± 5%.

Помимо оценки клеточного звена иммунитета проводится определение основных классов иммуноглобулинов А, М, G, Е для характеристики гуморального звена иммунитета.

В зависимости от количества нейтрофилов, моноцитов, В-, Т- и NK лимфоцитов и концентрации иммуноглобулинов можно определить пациентов к одному из шести иммунотипов (табл. 22).

Таблица 22

Характеристика иммунологических иммунотипов

Иммунотип	Показатели								
	нейтрофилы	незрелые гранулоциты	моноциты классические	моноциты не классические	NK-лимфоциты	Т- лимфоциты	В-лимфоциты	Ig A и G	Ig M и E
С активацией врожденного иммунитета.	++	++	++	++	++/0	0/-	0/-	0	+
С активацией адаптивного иммунитета	0/-	0	0	0	0	++	++	++	0
С гиперреакцией адаптивного иммунитета.	0	0	0	0	0	++	++	++	++
Дизрегуляторный	++	++	++	0	0	--	++/ 0/--	0/--	++
Иммунодефицитный	0/-	0/-	0/-	0/-	--	--	0/-	0/-	0/-
Ареактивный	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание: Показатель ++ – повышен; 0 – пределах нормы; -- – понижен

Выделенные иммунотипы позволяют в дальнейшем определить тактику иммунологических исследований, в том числе используя методы проточной цитометрии, проводить топическую диагностику нарушений в отдельных звеньях иммунной системы.

ИММУНО-БИТ

ЗНАТЬ, ЧТОБЫ СПАСАТЬ



КАК МИНИМУМ
750 000 ЧЕЛОВЕК В МИРЕ
СТРАДАЮТ ОТ ПИДС,
И **90% ИЗ НИХ НЕ ЗНАЮТ**
О СВОЕМ ДИАГНОЗЕ ¹

1. Abolhassani H., Azizi H. et al. (2020) Global systematic review of primary immunodeficiency registries. Expert Review of Clinical Immunology. 16:7, 717-732. (Аболхассани Х., Азизи Х. и др. (2020) Глобальный систематический обзор регистров первичного иммунодефицита. Эксперт Ревью оф Клиникал Иммуноложи. 16: 7, 717-732.)

РУ РЗН № 2021/15873 от 29.11.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.



Generium

АО «ГЕНЕРИУМ»
601125, Владимирская обл.,
Петушинский район, пос. Вольгинский,
ул. Заводская, стр. 273
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94

Как альтернатива исследований иммунной системы при отсутствии необходимого оборудования (проточного цитометра) вместе с развернутым анализом крови возможно проводить определения TREC и KREC методом ПЦР. Эти показатели отражают степень дифференцировки Т- и В-лимфоцитов.

В процессе созревания Т- и В- лимфоцитов в тимусе и костном мозге происходит формирование клеточных рецепторов посредством рекомбинации генов в цепи эписомальной ДНК с целью создания уникального участка, распознающего антиген.

Во время каждой такой рекомбинации из цепи вырезается небольшой фрагмент, образующий эксцизионное кольцо. Эти кольца получили названия TREC (T-cell Receptor Excision Circle) и KREC (Кappa-deleting Recombination Excision Circle). TREC(и) сопровождают созревание практически всех Т-лимфоцитов, а KREC(и) – всех В-лимфоцитов и, таким образом, служат маркерами их количества (рис.13).

Материалом для исследования может служить как цельная кровь, так и сухое пятно крови (в том числе собираемое в ходе национальной программы скрининга новорожденных).

Снижение количества TREC и/или KREC в крови свидетельствует о наличии дефектов иммунной системы. В настоящий момент в России разработана и зарегистрирована отечественная тест-система «ИММУНО-БИТ» для определения концентрации ДНК TREC и KREC у детей до 18 лет, а также "ИММУНО-БИТ МУЛЬТИ" для диагностики иммунодефицитных состояний у взрослых. Исследования демонстрируют, что молекулы TREC и KREC могут быть новыми биомаркерами тяжести течения и исхода таких заболеваний, как COVID- 19, туберкулез, сепсис и др.

Однако наиболее важно ответить на вопрос, какие конкретно нарушения имеются у иммунной системы. Учитывая сложность и многокомпонентность организации иммунной системы необходима точечная, топическая диагностика.

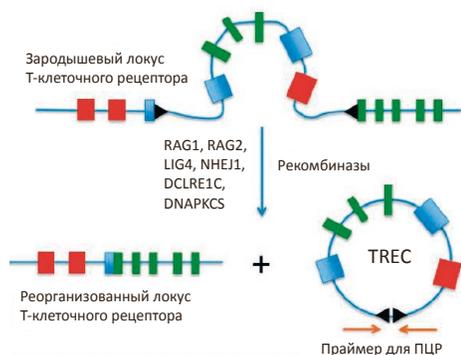


Рис. 13. Молекулярные основы диагностики дифференцировки Т- и В-лимфоцитов используя ПЦР

Глава 7. Топическая диагностика иммунных нарушений



Топическая диагностика (по аналогу определения в неврологии) – определение локализации и распространенности нарушений иммунной системы на основании выявленных нарушений при комплексном обследовании. Учитывая, что основная структурная и функциональная единица иммунной системы – клетка, основной акцент на выявление нарушений функции иммунитета стоит сфокусировать на исследовании клеток иммунной системы и эффекторных и регуляторных молекулах. В настоящее время с помощью проточной цитометрии возможно дифференцировать практически любые виды клеток, определить их функциональную активность. Не менее важным является оценка и гуморальных факторов иммунитета.

С позиций физиологии иммунный ответ возможно разделить на 3 этапа: распознавание и презентация патогена (основные клетки его формирующие: макрофаги, дендритные и эпителиальные клетки, цитокины), формирование иммунного ответа (Т-хелперы, Т-регуляторные лимфоциты, макрофаги, цитокины) и непосредственно сама эффекторная фаза (нейтрофилы, базофилы, тучные клетки, эозинофилы, NK-клетки и др. лимфоциты врожденного иммунитета, цитотоксические Т-лимфоциты, В-лимфоциты, вырабатывающие АТ, эффекторные молекулы (комплемент, СРБ и пр.)). Именно с этих позиций необходимо проводить и топическую диагностику.

ЭФФЕКТОРНЫЙ ОТВЕТ

Гуморальный компонент эффекторного ответа

Основной функциональный продукт иммунной системы. Наиболее простые и достаточно информативные методы заключаются в определении концентрации иммуноглобулинов, специфических АТ и других показателей, характеризующих состояние гуморального звена иммунной системы. Наибольшее распространение в определении различных гуморальных показателей иммунитета получил метод иммуноферментного анализа (ИФА).

Определение специфических антител. Важную информацию о состоянии гуморального иммунитета дает определение АТ к различным АГ, так как степень защиты организма от данной конкретной инфекции зависит не от общего уровня иммуноглобулинов, а от количества специфических АТ к ее возбудителю. В настоящее время существует большое количество тест-систем по распознаванию уровня АТ к бактериальным, вирусным, грибковым инфекциям и инвазиям. Особо важное значение имеет информация об отсутствии или низком количестве антител после перенесенного заболевания. Например, при COVID-19 отсутствие или низкие концентрации АТ против коронавируса служит основанием для проведения ревакцинации. Важным является наличие АТ и их концентрация при хронических инфекциях, прежде всего, группы герпес вирусов, а также ВИЧ, сифилиса, туберкулеза, токсоплазмоза, боррелиоза и пр.

Для процессов реабилитации важным фактором является выявление наличия у пациента аутоиммунных болезней, васкулитов и аллергии. Эти заболевания характеризуются хроническим воспалительным процессом. По всему миру от них в настоящее время страдают около 5 – 15 % населения. Проявления этих заболеваний очень разнообразны. Выделить патогномичные симптомы для них крайне трудно. При этом в каждом из них требуется различный подход к терапии.

Выявление аутоантител наряду с клиническими проявлениями может служить доказательством аутоиммунного процесса и служит базой для диагностики аутоиммунных заболеваний и васкулитов (табл. 23, 24).

Тестирование аутоантител проводится для подтверждения диагноза у больных с недостаточным числом клинических проявлений. Обнаружение аутоантител при отсутствии клинических признаков не является основанием для постановки диагноза аутоиммунного заболевания, т.к. выявления аутоантител наблюдается у лиц пожилого и старческого возраста, на фоне приема лекарственных препаратов, при вирусных и бактериальных инфекциях, злокачественных новообразованиях. Для аутоиммунных заболеваний характерно наличие нескольких типов аутоантител (профиль аутоантител), которые увеличивают диагностическую ценность маркеров.

Помимо аутоантител на развитие аутоиммунного заболевания косвенно будут указывать неспецифические нарушения иммунитета (гипериммуноглобулинемия, снижение концентрации комплемента, увеличение альфа-интерферонов и пр.).

Таблица 23

Профили аутоантител для диагностики аутоиммунных заболеваний

Заболевание	Профиль
Системная красная волчанка	Антинуклеарный фактор (АНФ), АТ к двуспиральной ДНК, АТ к односпиральной ДНК, АТ к экстрагированным ядерным АГ (aSm, aRo/SS-A, aLa/SS-B, aRNP), антитела к кардиолипину – aКЛ, aC1q АТ к гистонам; АТ к бета-2-гликопротеину
Ревматоидный артрит	IgM/IgA РФ, АТ к цитруллинированным белкам – АЦЦП, АМЦВ, АКА, АПФ, антифилагриновые АТ, АТ к Ra 33, ViP (P-68)
Системная склеродермия	АТ к антигену Scl-70, антицентромерные антитела (АЦА), АТ к нуклеосомам, АТ к цитоплазматическому АГ Jo-1
Полимиозит /дерматомиозит	Антитела к аминоксилсинтетазам тРНК - Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS; антитела к SRP, Mi-2, PM-Scl, KJ)
Антифосфолипидный синдром	Антитела к аннексину V IgG/ IgM; АТ к кардиолипину IgG, IgM, IgA; АТ к протромбину IgG, IgM, IgA; АТ к фосфолипидам IgG/IgM; АТ к ФС-протромбиновому комплексу (PS-PT), IgG и IgM; волчаночный антикоагулянт
Аутоиммунные гепатиты	АНФ, антитела к гладкой мускулатуре (SMA), микросомам печени и почек I типа – LKM1, цитоплазматическому антигену печени LC-1, растворимому антигену печени/поджелудочной железы SLA/LP, митохондриям – AMA-M2
Воспалительные заболевания кишечника	IgG/IgA антитела к <i>Saccharomyces Cerevisiae</i> – ASCA, pАНЦА, атипичные АНЦА; антинуклеарные АТ, АТ к внутреннему фактору; АТ к митохондриям; АТ к париетальным клеткам
Аутоиммунный тиреозит	АТ к рецепторам ТТГ, АТ-МАГ (антитела к микросомальной фракции тироцитов), АТ-ТГ, АТ-ТПО
Поджелудочная железа	Антитела к тирозин фосфатазе (IA-2), АТ – GAD, АТ к бета-клеткам поджелудочной железы, АТ к инсулину
Сердце	Антитела к миокарду
Тромбоцитопения	Антитела к тромбоцитам
Целиакия	АТ к глиадину IgA/ IgG; АТ к дезамидированным пептидам глиадина IgA/IgG; АТ к тканевой транслугтаминазе, IgA/ IgG; АТ к эндомизию IgA и IgG
Аутоиммунные заболевания почек	АТ к рецептору фосфолипазы А2 (мембранозный гломеруллофрит); АТ к базальной мембране гломерулярного аппарата; АТ к С1q фактору комплемента

Не менее сложной проблемой является диагностика васкулитов, которые достаточно часто могут проявляться как синдром при различных заболеваниях в период выздоровления. Это большая группа разнородных заболеваний, в основе которых лежит воспаление и некроз сосудистой стенки. В основе развития системных васкулитов лежат различные патологические механизмы, например, повреждающее действие циркулирующих иммунных комплексов и/или действия провоспалительных цитокинов и аутоантител (антиэндотелиальные, антинейтрофильные цитоплазматические, антифосфолипидные аутоантитела).

Профили аутоантител для диагностики васкулитов

Заболевание	Профиль
Системные васкулиты крупных сосудов (болезнь Хортона, болезнь Такаясу)	Антитела к эндотелию (HUVES), Антинуклеарный фактор Her2
Системные васкулиты сосудов среднего калибра (узелковый полиартериит, болезнь Kawasaki)	Антинейтрофильные антитела (АНЦА) Антитела к базальной мембране клубочка
Системные васкулиты мелких сосудов и капилляриты (ранулематоз Вегенера, синдром Чарг-Штраусса, микроскопический полиангиит, пурпура Шонлейн-Геноха, эссенциальный криоглобулинемический васкулит и др.)	Антинейтрофильные антитела (АНЦА) Криоглобулины с активностью РФ Антитела к фактору комплемента C1q Иммунофиксация парапротеинемий Биопсия кожи с иммунофлюоресцентным исследованием

Пусковыми факторами образования таких аутоантител могут стать острые и латентные инфекционные процессы (коронавирус, грипп, вирусы гепатита В и С, парвовирус, стафилококк, микобактериоз, ОРВИ), иммунная гиперчувствительность к некоторым лекарственным препаратам (антибактериальным, противовирусным, ингибиторам АПФ и др.), гиперсенсбилизация к некоторым соединениям. В этом случае важное значение имеет определение общего уровня IgE. Увеличение общего уровня IgE – подтверждение атопического развития не только аллергии, но и любого воспалительного процесса. Существенно для диагностики синдрома гипер-IgE, полезно для дифференциальной диагностики атопических заболеваний наряду с IgG4. Один из наиболее информативных и безопасных для больного методов диагностики атопического процесса – выявление в сыворотке крови аллергенспецифических АТ IgE-класса, а также субкласса IgG4.

Определение аллерген специфических АТ IgE-класса в сыворотке крови проводится методами основанными на взаимодействии АГ (аллергена) с АТ (аллерген специфических IgE). Чаще всего проводится ИФА с использованием поликлональных и моноклональных анти-IgE-АТ.

В последнее время в клиническую практику для диагностики аллергий вошли методы молекулярной диагностики аллергии. В этом случае определяются специфические IgE не к наиболее распространенным пищевым, пыльцевым, эпидермальным аллергенам, аллергенам плесневых грибов и насекомых, а к алергокомпонентам.

ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИИ В ОДИН КЛИК



**Единственный в России метод количественного определения
специфических IgE для выявления всех клинически
значимых аллергенов высокотехнологичным и доступным
способом иммуноблоттинга**

Мультипанель: 107 аллергенов
Респираторная панель: 64 аллергена
Пищевая панель: 72 аллергена
Атопическая панель: 44 аллергена

Био [Фокус]

Общество с ограниченной ответственностью

ООО «Био Фокус»
109387, Москва, ул. Тихая, д. 28, оф. 216
Телефон: +7 495 350 4740, +7 495 352 8777
+7 929 355 2939

E-mail: allergoblot@mail.ru
<http://allergoblot.ru>



Например, у коровьего молока и яичного белка их определяется 4 (овомукоид, овальбумин, кональбумин/овотрансферин, ливетин/сывороточный альбумин), у тимофеевки – 8 у креветки – 3. Некоторые молекулярные компоненты встречаются в разных аллергенах. Например, PR-10 протеин имеют береза, ольха, орешник, фундук, яблоко, персик, соевые бобы, арахис, киви, сельдерей. Профилин – береза, латекс, пролесник. Этим и обусловлены перекрестные аллергические реакции. Выявление таких молекул возможно при использовании технологии биочипов – ImmunoCAP ISAC или PROTIA Allergy-Q мультиплексной диагностической системе, основанный на принципе иммуноблоттинга с использованием новой технологии параллельного размещения мембран. Технология позволяет тестировать десятки конкретных аллергенов на одном образце количественно сопоставляя их с общим IgE, определяя специфические антитела к отдельным молекулярным компонентам аллергена, включая специфические и кросс-реагирующие молекулярные структуры, что значительно повышает информативность обследования и позволяет выявить причину перекрестных реакций. Особенно незаменим этот тест, когда история болезни и анализ истории болезни показывают: поливалентную аллергию (аллергия на несколько источников аллергенов), подозреваются перекрестные реакции.

Определение уровня иммуноглобулинов – это по-прежнему важный и надежный метод оценки иммунитета. Его можно считать главным методом диагностики всех форм иммунодефицитов, связанных с биосинтезом АТ. Лабораторным методом можно определить не только уровни концентрации иммуноглобулинов G, A, E и M в сыворотке крови, но и субклассы иммуноглобулинов, особенно IgG, секроторного IgA, соотношения каппа (κ)- и лямбда (λ)-цепей. Нормативные показатели зависят от возраста исследуемого (табл. 25).

Таблица 25

Нормативные показатели уровня иммуноглобулина

Возраст	Показатель			
	Ig E (мг/дл)	Ig G (мг/дл)	Ig A (мг/дл)	Ig M (мг/дл)
1 - 3 мес.	0 - 30	3.3 – 9.1	0.1 – 0.2	0.4 – 1.2
4 - 12 мес.	0 - 30	3.2 – 12.8	0.1 – 0.4	0.4 – 0.8
12 - 24 мес.	0 - 45	4.6 – 14.6	0.1 – 1.0	0.6 – 1.8
2 - 5 лет	0 - 100	8.8 – 15.4	0.3 – 1.5	0.8 – 1.6
6 - 8 лет	0 - 100	9.7 – 11.7	0.9 – 1.9	0.8 – 1.9
9 - 11 лет	0 - 100	9.4 – 16.6	0.9 – 2.9	0.6 – 2.0

Изменения концентрации иммуноглобулинов служат подтверждением гуморально-ассоциированной иммунопатологии. Снижение такой концентрации в сыворотке крови больных может свидетельствовать о различных патологиях – от генетических дефектов синтеза иммуноглобулинов до транзиторных состояний, связанных с потерей белка организмом (гуморально-эффекторный иммунодефицит). Повышение концентраций относительно нормативных значений говорит о наличии аллергических, аутоиммунных процессов (АТ-зависимая цитотоксичность), оно характерно для инфекционных заболеваний на определенных этапах их развития (увеличение IgM в острый период заболевания и/или обострения хронической инфекции, IgG в стадии разрешения и/или формирования хронической инфекции). Кроме того, указанный метод является критерием эффективности проводимого лечения, в том числе заместительной терапии иммуноглобулинсодержащими препаратами.

Клеточный компонент эффекторного ответа

Не менее важным является оценка клеточного компонента эффекторного ответа. В отличие от гуморального звена иммунитета, сделать это достаточно сложно, т.к. основное количество клеток иммунной системы находится в тканях и прежде всего в слизистых и коже (барьерные органы).

Примером оценки клеточного иммунного ответа является местная иммунная реакция в месте внутрикожного введения аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтест, АО Генериум, Россия) для раннего выявления туберкулезной инфекции. Основа препарата - два антигена (ESAT6/CFP10), присутствующие в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза и отсутствующие в вакцинном штамме БЦЖ и нетуберкулезных микобактериях. При внутрикожном введении Диаскинтест вызывает у лиц с туберкулезной инфекцией специфическую кожную реакцию, являющуюся проявлением гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ). Проба обладает высокой специфичностью и чувствительностью, не вызывает реакцию на вакцинный штамм БЦЖ и поэтому может использоваться для раннего выявления как активного туберкулеза, так и латентной туберкулезной инфекции. Рекомендуемые границы положительного результата - папула любого размера. Результат пробы оценивается в миллиметрах и может свидетельствовать о наличии в организме лимфоцитов, специфически сенсibilизированных к вирулентному штамму МБТ. По размеру папулы косвенно можно судить о напряженности иммунного

ответа. Однако, более объективный ответ с количественным измерением Т-клеток в условиях любого состояния организма, в том числе при иммунодефицитах, можно получить используя метод ELISPOT (англ. Enzyme-Linked ImmunoSPOT analysis), который позволяет оценить специфический ответ к тому или иному патогену.

Принцип метода заключается в специфической реакции сенсibilизированных антител с секретируемыми клеткой молекулами. В результате этой реакции формируются окрашенные пятна (споты).

Каждое пятно представляет собой единственную клетку, секретирующую специфический цитокин. Пятна подсчитываются либо вручную (с помощью стереомикроскопа), либо с использованием ELISPOT-ридеров, которые обладают компьютерными возможностями визуализации клеток, активно продуцирующих цитокины.

Благодаря уникально высокой чувствительности ELISPOT-анализа идентификация малочисленных клеточных популяций (при антиген-специфичных ответах), которая была недоступна ранее, теперь стала относительно простой задачей. Такая уникально высокая чувствительность во многом, определяется тем, что цитокины связываются буквально рядом с секретирующими их клетками, до растворения в супернатанте и до захвата рецепторами соседних клеток или разрушения. Это делает ELISPOT-анализ значительно более чувствительным, чем ИФА. Пределы его чувствительности ниже 1/100 000, что делает этот метод очень полезным для мониторинга антиген-специфичных ответов в различных областях иммунологических исследований, включая исследования рака, пересадку органов, инфекционные заболевания и разработку вакцин.

Метод ELISPOT, благодаря своей высокой чувствительности, воспроизводимости и простоте, остается сегодня эталонной технологией для измерения специфических ответов Т-лимфоцитов с применением в различных областях исследований (разработка вакцин, диагностика инфекционных заболеваний, аллергии, опухоли и аутоиммунных заболеваний). Так, например, в АО «Генериум» локализовано производство набора T-SPOT.TB® (компания Oxford Immunotech) для диагностики туберкулеза. Иммунный ответ на инфицирование *M. tuberculosis* является преимущественно клеточно-опосредованным. В процессе этого ответа, Т-клетки сенсibilизируются к антигенам *M. tuberculosis*. Активированные эффекторные Т-клетки, CD4 и CD8, выделенные из крови, могут быть подсчитаны благодаря способности стимулироваться этими антигенами *in vitro*.

ЛАБОРАТОРНЫЙ ТЕСТ XXI ВЕКА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

T-СПОТ.ТБ® 8

- **Высокая чувствительность и специфичность** ^{1, 2, 3, 4}
- **Результат теста не зависит от возраста** ⁵
- **Вакцинация БЦЖ не влияет на результат** ⁶
- **Результат мало зависит от уровня иммуносупрессии, в том числе при ВИЧ-инфекции** ^{7, 8, 9, 10, 11}
- **Позволяет диагностировать внелегочные формы туберкулеза** ¹²
- **Проводится за одно посещение специалиста**
- **Рекомендован к применению при наличии противопоказаний для проведения кожных проб** ¹³

Тест предназначен для профессионального применения медицинскими работниками.

Перед применением обязательно ознакомьтесь с инструкцией по применению T-СПОТ.ТБ (T-SPOT® TB).

ФСЗ 2012/12648 от 06.06.2019



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

¹Janssens JP et al. Eur Respir J. 2007;30(4):722-728 [Янссенс Я. и соавт. Европейский респираторный журнал. 2007;30(4):722-728]. ²Higuchi K, et al. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(9):1190-1192 [Хигучи К. и соавт. Международный журнал по туберкулезу и болезням легких. 2012;16 (9):1190-1192]. ³King TC, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(3):367-373 [Кинг Т.С. и соавт. Американский журнал респираторной и реанимационной медицины. 2015;192(3):367-373]. ⁴Mandalakas et al. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2018;37(4):292-297 [Мандалакас и соавт. Педиатрический журнал инфекционных заболеваний. 2018;37(4):292-297]. ⁵Bae W, et al. PLoS ONE. 2016;11(6):e0156917 [Бае В. и соавт. PLoS ONE. 2016;11(6):e0156917]. ⁶Cruz AT, et al. 2011 Jan;127(1):e31-8 [Круз АТ и соавт. Педиатрия. 2011 Jan;127(1):e31-8]. ⁷Cattamanchi A, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011;56(3):230-8 [Каттаманчи А. и соавт. Журнал синдромов приобретенного иммунодефицита. 2011;56(3):230-8]. ⁸Huo Z, & Peng L. BMC Infectious Diseases. 2016;16(1) [Хуо З. и Пенг Л. Британский медицинский журнал. Инфекционные болезни. 2016;16(1):350]. ⁹Wong SH, et al. Thorax. 2016 Jan;71(1):64-72 [Вонг С.Х. и соавт. Журнал «Торакс» 2016;71:64-72]. ¹⁰Временные методические рекомендации по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции. Версия 8 (03.09.2020). ¹¹Clark SA, et al. Clin Exp Immunol. 2007;150(2):238-244 [Кларк СА и соавт. Клиническая и экспериментальная иммунология. 2007;150(2):238-244]. ¹²Lu X, Li C, Li W, et al. Use of Interferon-γ release assay for the diagnosis of female genital tuberculosis in Northwest China. J Clin Lab Anal. 2019;33(1):e22621. doi:10.1002/jcla.22621 [Лу Х, Ли Ч, Ли У и др. Журнал клинического лабораторного анализа 2019; 33 (1): e22621. DOI: 10.1002 / jcla.22621]. ¹³Клинические рекомендации «Туберкулез у детей», Москва, 2020

Применение специально подобранных антигенов ESAT6 и CFP10, входящих в состав микобактерий комплекса *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*), повышает эффективность и специфичность теста, так как эти антигены отсутствуют в штамме БЦЖ и во многих других не вирулентных для человека микобактериях, находящихся в окружающей среде. Тесты ELISPOT могут быть использованы для оценки иммунной памяти (иммунного отклика), для определения количества специфичных для вирусных антигенов лимфоцитов, секретирующих цитокины, и для определения Т-хелперного профиля иммунного ответа вакцинированного.

Платформа ELISPOT нашла свое применение и в комплексной оценке иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2 (рис. 14). Доказано, что Т-клетки являются более чувствительным индикатором перенесенного COVID-19, чем ответы антител. Так, набор реагентов «ТиграТест® SARS-CoV-2» позволяет выявить *in vitro* в крови Т-лимфоциты, специфически отвечающие на антигены вируса SARS-CoV-2. По количеству SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток можно сделать вывод о состоятельности Т-клеточного иммунного ответа. Кроме того, тест-система позволяет отличить иммунный ответ, сформировавшийся в результате естественной встречи с вирусом от ответа Т-клеток на вакцину, несущую информацию о S-белке SARS-CoV-2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
 Определение Т-лимфоцит, специфически отвечающие на антиген к вирусу SARS-CoV-2*
Тест-система: ТиграТест® SARS-CoV-2 (АО «Генериум»), срок годности: 30.10.2021; серия: лог.330090421.

	Негативный контроль	Позитивный контроль	Панель антигенов 1 (пептиды белка S)	Панель антигенов 2 (пептиды белков N, M, O3, O7)
Изображение				
Количество спотов	19	>500	86	>100
Параметр	Критерий		Значение	Заключение
Негативный контроль	не более 14		19	Не соответствует
Позитивный контроль	не менее 100		>500	
Количество спотов в панели антигенов 1 (за вычетом количества спотов в отрицательном контроле)	Отрицательный < 10 спотов Неопределенный = 11-12 спотов Положительный > 12 спотов		67	Положительный
Количество спотов в панели антигенов 2 (за вычетом количества спотов в отрицательном контроле)	Отрицательный < 10 спотов Неопределенный = 11-12 спотов Положительный > 12 спотов		>100	Положительный

Рис. 14. Пример оценки Т-клеточного ответа на SARS-CoV-2 методом ELISPOT

Топическая диагностика иммунных нарушений

Однако для топической диагностики клеточного звена иммунитета стандартного исследования недостаточно. Используя проточную цитометрию возможно более детально охарактеризовать патологию определенных клеток.

Гранулоциты составляют большинство лейкоцитов в периферической крови и преобладают в областях воспаления. Ключевые клетки в развитии воспаления – нейтрофилы, которые являются высокорезервативными клетками врожденного иммунитета, способными быстро мобилизоваться в очаг воспаления. За счет широкого спектра рецепторов нейтрофильные гранулоциты являются очень чувствительными клетками к изменению гомеостаза организма. В клинической практике возможно оценивать эти клетки морфологически (юные, палочко-, сегментоядерные нейтрофилы). Однако, используя проточную цитометрию по набору клеточных маркеров, возможно оценить функциональную активность и степень зрелости нейтрофилов. Так, наличие большого количества нейтрофилов с экспрессией на поверхности CD15 и CD11b свидетельствует о нарушении дифференцировки нейтрофилов, наоборот – CD16, CD64 говорит об активации нейтрофилов. Снижение экспрессии CD62L, CD50 позволяют выявить дефекты миграции. Наличие на нейтрофилах HLA-DR свидетельствует о способности нейтрофилов к презентации АГ.

Хемилюминесцентный анализ

Одним из проявлений функциональной активности нейтрофилов является спонтанная и индуцированная люминол- и люцигенин-зависимая хемилюминесценция, основные нормативные показатели которой представлены в таблице (табл. 26).

Таблица 26

Хемилюминесцентный анализ

Показатель	Ед. изм.	Нормативный показатель	
Люминол-зависимая хемилюминесценция			
		Спонтанная	Индукцированная
Tmax -	время, сек	636 - 1545	814 - 1526
I _{max} - интенсивность	о.е.	3110 - 14990	6220 - 26550
S - площадь	о.е.	20857435 - 160627588	3772475 - 439100000
Индекс активации		1,27 - 2,37	
Люцигенин-зависимая хемилюминесценция			
		Спонтанная	Индукцированная
Tmax -	время, сек.	941-2881	1389-2331
I _{max} - интенсивность	о.е.	2611-16536	7586-28960
S - площадь	о.е.	3950000-41114989	10700771-64610000
Индекс активации		1,17 - 3,10	

Натуральные киллеры (NK-клетки).

В настоящее время для локализации NK-клеток в периферической крови наиболее широко используют анализ экспрессии CD16 и CD56, конъюгированных с одним и тем же флуорохромом, на CD3-негативных клетках. Нормативные показатели представлены в таблице (табл. 27).

Данная комбинация моноклональных антител позволяет локализовать общую популяцию NK-клеток количественно, но не охарактеризовать их отдельные субпопуляции. Кроме того, у такого подхода есть чисто практическое значение, позволяющее упростить процедуру идентификации NK-

Таблица 27
Показатели числа NK-клеток

Возраст	Показатель	
	CD16/56, %	CD16/56, абс.
1 - 3 мес.	5,2 - 17,3	319 - 1142
4 - 12 мес.	6.2 - 18.2	381 - 971
1 - 5 лет	7,5 - 19,5	276 - 896
6 - 8 лет	10.6 - 22.4	257 - 619
9 - 11 лет	10.6 - 22.4	257 - 619
Старше 12 лет	9.9 - 22.9	129 - 557

клеток в клинической практике. Как известно, NK-клетки способны индуцировать апоптоз в клетках-мишенях, которые инфицированы вирусами и другими внутриклеточными антигенами, или же являются собственными «перерожденными» опухолевыми клетками, а также другие клетки аллогенного и ксеногенного происхождения (реакции отторжения трансплантата, например). Именно поэтому клиническая значимость определения NK-клеток при реакциях врожденного иммунитета, направленных на элиминацию внутриклеточных патогенов, не вызывает сомнений. Так, увеличение количества NK-клеток в периферической крови встречается при вирусных заболеваниях, повышается при злокачественных новообразованиях и лейкозах, в периоде реконвалесценции, в некоторых случаях увеличение фиксируется при бронхиальной астме, может быть связано с активацией иммунитета после трансплантаций. Снижение данного показателя наблюдается при различных врожденных иммунодефицитах, паразитарных инфекциях, аутоиммунных заболеваниях, облучении, лечении цитостатиками и кортикостероидами, стрессе, дефиците цинка.

Необходимо отметить, что NK-лимфоциты представляют собой гетерогенную популяцию клеток, и уже при иммунофенотипировании общей фракции NK-клеток по маркерам CD16 и CD56 можно выделить их основные субпопуляции.

CD16 является низкоаффинным рецептором иммуноглобулинов G III типа (FcγRIII), с помощью которого осуществляется механизм

клеточной цитотоксичности. Маркер CD56 (NCAM, Leu-19, NKH-1) является гликопротеином, принадлежащим к суперсемейству иммуноглобулинов, и принимает участие в реализации межклеточных контактов. При этом НК-клетки, активно экспрессирующие CD16 и CD56, определяются как зрелые. НК-клетки с фенотипом CD16–CD56+ проявляют цитотоксическую активность. НК-клетки с фенотипом CD16+CD56– в ответ на стимуляцию IL-2 начинают секретировать широкий спектр цитокинов, но проявляют слабую цитолитическую активность (цитокинпродуцирующие клетки).

Важным является определение на этих клетках различных маркеров активации, характеризующих их функциональную активность и/или недостаточность. Среди них важнейшим является выделение субпопуляции цитолитических НК-клеток (обладают цитолитической активностью, но секретируют относительно немного цитокинов) и цитокин-продуцирующих натуральных киллеров (выделяют IFN- γ для активации других клеток, но обладают меньшей цитолитической активностью), а также НКТ-клеток, обладающих большей цитотоксичностью.

В норме увеличение той или иной субпопуляции клеток свидетельствует о наличии острого воспалительного процесса. При разрешении процесса происходит постепенно снижение показателя до нормального значения. Если количество активированных клеток находится на стабильно повышенном уровне, это может быть признаком хронического воспалительного процесса.

Т-лимфоциты.

Оценка абсолютного и относительного содержания CD3+ Т-лимфоцитов и их субпопуляций в периферической крови осуществляется в диагностике широкого спектра патологических состояний, к числу которых в первую очередь относятся первичные и вторичные иммунодефициты, а так же патологии, связанные с нарушением дифференцировки и созревании Т-клеток (прежде всего лейкозы). Большое значение принадлежит оценке количества Т-лимфоцитов при острых и хронических вирусных инфекциях, включая ВИЧ-инфекцию и хронические вирусные гепатиты. Более того, определение уровня Т-лимфоцитов в периферической крови показало свою значимость при анализе образцов, полученных от пациентов с различными внутриклеточными инфекционными заболеваниями, при септических состояниях, диагностике отторжения пересаженного трансплантата, реакции «трансплантат-против-хозяина» и при другой патологии.

Таблица 28

Показатели числа Т-лимфоцитов

Возраст	Показатель	
	CD3, %	CD3, абс.
1 - 3 мес.	55 – 78	2070 – 6540
4 - 12 мес.	45 – 79	2280 – 6450
12 - 24 мес.	53 - 81	1460 - 5440
2 - 5 лет	62 - 80	1610 - 4230
старше 6 лет	66 – 76	1400 – 2000

Традиционно, абсолютное число Т-лимфоцитов в периферической крови (табл. 28) трактуется как свидетельство «гиперактивности» иммунной системы пациента, которое может быть тесно связано с различными Т-клеточными лимфомами или лейкозами, тогда как увеличение относительного содержания этих клеток имеет место при некоторых вирусных и бактериальных инфекциях в дебюте заболевания, а также при обострениях хронических заболеваний. Снижение количества Т-лимфоцитов рассматривается как «недостаточность» реакций специфического клеточного иммунитета и обнаруживается при воспалительных процессах разнообразной этиологии, злокачественных новообразованиях, после травмы, операций, инфаркта, приеме цитостатиков. Повышение их числа в динамике заболевания или на фоне проведения соответствующей терапии принято рассматривать в качестве клинически благоприятного признака.

Популяция Т-лимфоцитов состоит из различных субпопуляций. С клинической точки зрения важным является выделение эффекторных (цитотоксические и Т $\gamma\delta$ - лимфоциты) и регуляторных (Т-хелперы и Treg) клеток.

Цитотоксические Т-лимфоциты – основные клетки адаптивного иммунитета (табл. 29). Определение уровня Т-цитотоксических лимфоцитов с фенотипом CD3+CD8+ в периферической крови показало свою клиническую значимость при выявлении первичных иммунодефицитных состояний, диагностике пациентов с различными вирусными инфекциями, при опухолевом росте и метастазировании, а также имеет важнейшее значение при исследовании специфической иммунологической памяти (оценка эффективности вакцинации). Так, повышение выявляется практически при всех хронических инфекциях, вирусных, бактериальных, прогонозных инфекциях. Является характерным для начала

Таблица 29

Показатели числа ЦТЛ

Возраст	Показатель	
	CD3+CD8+, %	CD3+CD8+, абс.
1 - 3 мес.	16 – 35	650 – 2450
4 - 12 мес.	16 – 34	720 – 2490
12 - 24 мес.	16 - 38	570 - 2230
2 - 5 лет	22 - 38	630 - 1910
Старше 6 лет	27 – 35	600 – 900

ВИЧ-инфекции. Снижение же уровня CD3+CD8+клеток в периферической крови может свидетельствовать о вирусных гепатитах, хронической герпес-вирусной инфекции, некоторых типах аутоиммунных заболеваний.

Увеличение CD3+CD8+ обычно связано с ВИЧ-инфекцией, острыми вирусными инфекциями, парапротеинемиями, малярией, при дебюте аутоиммунных заболеваний, множественной миеломе, хроническом вирусном гепатите, сепсисе, перитоните, гемофилии, шистосомозе, инфекционном мононуклеозе, абсцессе легкого, почки. Уменьшение – при первичных иммунодефицитах (ТКИД, синдром Ди-Джорджи, синдром «голых лимфоцитов», X-сцепленный лимфопрролиферативный синдром, синдром Вискотта-Олдрича), вирусных инфекциях (герпес-вирусные инфекции (ВГ 1-2, 3 тип, ЦМВ, ВЭБ-инфекции), облучении, отравление диоксинами. Для Т-хелперов, находящихся на терминальных стадиях дифференцировки, также характерно появление CD8 (обычно $\alpha\alpha$ гомодимера) на поверхностной мембране. CD8 может обнаруживаться на поверхности Т-клеток, несущих $\gamma\delta$ -Т-клеточный рецептор, а также на «инвариантных» НКТ-клетках. Способностью к экспрессии $\alpha\alpha$ CD8 обладают некоторые популяции НК-клеток. Большое значение имеет определение стадии дифференцировки цитотоксических Т-лимфоцитов и определение на их поверхности активационных маркеров. В стадии дифференцировки СТЛ можно выделить: наивные СТЛ (Naïve), СТЛ центральной памяти (СМ), СТЛ эффекторной памяти (ЕМ) и терминально дифференцированные клетки памяти СТЛ (ТЕМРА). Определение клеток с этими маркерами позволяют определить нарушение дифференцировки и могут быть единственным подтверждением причины развития того или иного патологического процесса.

По наличию тех или иных маркеров можно охарактеризовать функциональную активность клеток. Так CD3+CD4-CD8+CD25 СТЛ клетки с ранним маркером активации, CD3+CD4-CD8+CD38 – с метаболическим маркером активации, CD3+CD4-CD8+CD11b и CD3+CD4-CD8+CD62L – активно мигрирующие СТЛ, CD3+CD4-CD8+CD297(PD1) – конечно-дифференцированные СТЛ. В недалеком будущем появятся нормативные показатели и для этих субпопуляций клеток, но уже в настоящее время при отсутствии данных параметров можно определить причину развития той или иной иммунопатологии.

Т $\gamma\delta$ -лимфоциты. Так же, как и СТЛ, осуществляют эффекторную функцию, напрямую используя рецепторный аппарат или с использованием АТ. Они выделяют большое количество провоспалительных цитокинов. Некоторые клетки выполняют функции АПК.

В отличие от основной Т-клеточной популяции, экспрессирующей $\alpha\beta$ CD3 рецепторы, на них представлен $\gamma\delta$ -рецептор. Отличительной чертой этих клеток является отсутствие на поверхности CD4 и CD8, что позволяет предварительно оценить количество $\gamma\delta$ -лимфоцитов в крови. Помимо лейкоцитарного маркера CD45, как функциональные маркеры $\gamma\delta$ -лимфоциты, имеют рецепторы CD16 (к Fc-фрагменту антител), CD92L (запускает апоптоз клетки мишени), CD282 (TLR2), CD204 (скавенджер-рецепторы). На части клеток, помимо МНС I, продуцируются и МНС II класса.

Увеличение циркуляции субпопуляции $\gamma\delta$ -клеток позволяет предположить наличие стимуляции иммунной системы, особенно на слизистых оболочках и коже. В острую фазу воспаления их количество в периферической крови может увеличиться в разы. При медленно прогрессирующих инфекционных заболеваниях увеличение $\gamma\delta$ -лимфоцитов может служить дополнительным критерием активности процесса.

В настоящее время нормативных показателей для этих субпопуляций клеток нет, но по количеству клеток с той или иной функцией можно охарактеризовать функциональную активность $\gamma\delta$ -лимфоцитов, определить роль этих клеток, например, в процессах антигенпрезентации, эффекторных функций и/или процессах регенерации.

В-лимфоциты.

Выявление В-лимфоцитов производится на основании экспрессии CD19. CD19 является важнейшим компонентом рецепторного аппарата В-клеток, без которого функционирование данной популяции лимфоцитов невозможно. Экспрессия CD19 обнаруживается со стадии про-В-клетки и сохраняется на протяжении всей жизни В-лимфоцита, несколько снижаясь лишь на плазматических клетках. Более того, этот антиген рассматривается в качестве «линейного» маркера всех В-лимфоцитов. Его экспрессия может быть обнаружена в некотором количестве на фолликулярных дендритных клетках, относительно содержание которых в периферической крови крайне низко. В-лимфоциты играют ведущую роль в формировании эффективно функционирующего специфического гуморального иммунитета благодаря своей способности дифференцироваться в плазматические клетки и формированию долгоживущих клеток иммунологической памяти. Поэтому клиническая значимость определения уровня CD19+ лимфоцитов в циркулирующей крови показано при широком круге патологических состояний (табл. 30).

В первую очередь, определение В-клеток важно при диагностике первичных иммунодефицитов, связанных с наличием агаммаглобулинемии и дисгаммаглобулинемии. Данный показатель необходим при скрининге и выявлении системных аутоиммунных патологических состояний, связанных с наличием высокого

титра аутореактивных антител в сыворотке крови. Кроме того, анализ содержания В-лимфоцитов в периферической крови значим при инфекционных бактериальных заболеваниях и паразитарных инвазиях; злокачественных новообразованиях, связанных с неконтролируемым делением клонов В-лимфоцитов (лимфолейкозы, лимфомы, миеломная болезнь и т.д.). Увеличение доли этих клеток в рамках лимфоцитарного пула отмечается при некоторых аутоиммунных заболеваниях, хронических заболеваниях печени, паразитарных и грибковых инфекциях.

Важными показателями являются стадия дифференцировки и активационные маркеры В-лимфоцитов, а также идентификация в периферической крови В1-клеток.

АНТИГЕН ПРЕЗЕНТУЮЩИЕ КЛЕТКИ

Функция АПК клеток описана нами выше. В периферической крови их достаточно мало и основным представителем здесь являются моноциты. Среди моноцитов (линейным маркером которых долгое время считался CD14) по экспрессии CD16 можно выявить ряд популяций. Популяция «классических» моноцитов CD16 не несет (на них обнаруживается только CD14, их фенотип описывается как CD14⁺⁺CD16⁻), в то время как моноциты «неклассической» и «переходной» популяций CD16 экспрессируют (фенотипы CD14⁺CD16⁺⁺ и CD14⁺⁺CD16⁺, соответственно). Основная функция классических моноцитов, как и макрофагов, фагоцитоз апоптотических телец. За счет низкой экспрессии HLA-DR, они слабо выполняют функцию антиген-презентации. Наоборот, неклассические моноциты слабо фагоцитируют апоптотические клетки, но за счет экспрессии большого количества HLA-DR и ко-стимуляторных молекул они активно выполняют функцию антиген-презентации и продукции провоспалительных

Таблица 30
Показатели числа В-клеток

Возраст	Показатель	
	CD19, %	CD19+, абс.
1 - 3 мес.	6 - 31	300 - 2000
4 - 12 мес.	11 - 41	430 - 3000
12 - 24 мес.	16 - 35	720 - 2600
2 - 5 лет.	14 - 33	390 - 1400
6 - 12 лет.	13 - 27	270 - 860
Старше 12 лет.	10 - 22	300 - 570

цитокинов. Переходные моноциты образуются в результате активации и дифференцировки классических моноцитов. Их основные функции: распознавание PAMP и синтез цитокинов (как провоспалительных-TNF α , IL-1 β , так и противовоспалительных IL-10), IgG-опосредованный фагоцитоз, антиген-презентация.

Одним из важнейших клинических критериев в диагностике, прежде всего критических состояний, принадлежит определению HLA-DR на моноцитах. Значительное снижение экспрессии HLA-DR может служить тестом для идентификации временной иммунодепрессии и коррелирует с неблагоприятным исходом при сепсисе, травме, панкреатите, при осложнениях в сердечно-легочной хирургии, после трансплантации у пациентов после удаления опухоли. Резкое снижение HLA-DR на моноцитах может служить показателем для применения более раннего терапевтического вмешательства с использованием IFN γ , растворов, обогащенных глутамином и мурамилсодержащих гликопептидов, чтобы стимулировать иммунную систему и, в первую очередь, антиген-презентирующую функцию моноцитов.

Нормативные показатели моноцитов представлены в таблице (табл. 31). В настоящее время, используя проточную цитометрию, возможно оценить и другие функции моноцитов, такие как миграционная активность (CD11b+, CD62L+), метаболические свойства (CD38+, CD184+), ко-стимуляторные возможности (CD80+, CD86+). Однако нормативные показатели и их клиническая интерпретация пока не описаны.

Таблица 31

Основные показатели моноцитов (% от моноцитов)

Популяция	Маркеры	Показатель у здорового человека
Общий пул моноцитов (абс.)	CD14 ⁺	0.18 - 0.51
Классические %	CD14+CD16-	42.3 - 72.3
Переходные %	CD14++CD16+	16.2 - 52.2
Неклассические %	CD14 ^{low} CD16+	4.1 - 11.1
Дендритные клетки %	CD3-/CD19-/CD16/56-/CD45+	0 - 2,0
Антиген-презентирующие моноциты %	CD14+HLA-DR+	84.5 - 95.8

РЕГУЛЯТОРНЫЕ КЛЕТКИ

Большая популяция клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Некоторые клетки (цитокинпродуцирующие НК-клетки, миелоидные супрессорные клетки) описаны нами выше. Некоторые клетки в практике идентифицировать практически невозможно. Основной популяцией регулирующих большинство этапов иммунного ответа являются Т-хелперы и Т-регуляторные лимфоциты.

Т-хелперы

CD4 представлен на поверхности отдельной субпопуляции Т-лимфоцитов, получивших название Т-хелперов и обладающих фенотипом CD3+CD4+, то есть клетками, экспрессирующими эти две молекулы одновременно. CD4 обнаружен на мембране моноцитов, макрофагов и некоторых популяций дендритных клеток. Именно поэтому для корректного выделения Т-хелперных клеток в рамках проведения иммунофенотипирования необходимо оценивать ко-экспрессию CD3 и CD4, чтобы избежать контаминации данной популяции Т-лимфоцитов другими клетками периферической крови. Клинические нормативы числа Т-хелперов представлены в таблице (табл. 32).

Определению содержания CD4+ Т-клеток отводится решающая роль при прогнозе течения ВИЧ-инфекции и эффективности проведения антиретровирусной терапии. Кроме того, изменения уровня Т-хелперов значимо при выявлении врожденных и приобретенных иммуноде-

фицитных состояний, связанных с нарушениями реакций клеточного иммунитета и дефектами продукции антител при специфическом гуморальном ответе, опосредованном В-лимфоцитами. Так, увеличение абсолютного и относительного содержания CD3+CD4+ периферической крови тесно связано с наличием аутоиммунных заболеваний, может иметь место при некоторых типах аллергических реакций и инфекционных процессах. Снижение в свою очередь абсолютного и относительного уровня Т-хелперов в циркуляции указывает на «гипореактивный» синдром с нарушением регуляторного звена иммунитета, а также встречается при различных хронических заболеваниях (бронхитах, пневмониях и т.д.), опухолевом росте (в первую очередь при солидных опухолях различной локализации).

Таблица 32

Показатели числа Т-хелперов

Возраст	Показатель	
	CD3+CD4+, %	CD3+CD4+, абс.
1 - 3 мес.	41 - 64	1460 - 5116
4 - 12 мес.	36 - 61	1690 - 4600
12 - 24 мес.	31 - 54	1020 - 3600
2 - 5 лет.	35 - 51	900 - 2860
Старше 6 лет.	33 - 52	700 - 1100

Не потерял свое значение анализ **соотношения CD4/CD8**. Соотношение субпопуляций Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток (также известное под устаревшим названием «иммунорегуляторный» индекс) является расчетным показателем, получаемым в результате деления содержания CD3+CD4+ клеток на содержание CD3+CD8+ клеток.

В норме это значение находится в пределах 1,5–2,6, тогда как при ряде патологических состояний, связанных с нарушениями в функционировании клеточных механизмов приобретенного иммунитета, эта величина существенно изменяется.

Т-регуляторные лимфоциты (Treg) – это отдельная популяция Т-хелперов, способная подавлять развитие иммунного ответа.

Увеличение содержания Treg определяется у больных с различными видами опухолей и связано с прогрессированием опухолевого роста. Более того, уровень этих клеток в циркуляции и в окружающих опухоль тканях оказался значимым для прогноза течения заболевания и эффективности применяемой терапии. Существенную роль Treg играют в подавлении иммунного ответа при инфекциях, число которых значительно повышается. При сепсисе увеличение уровня этих клеток напрямую связано с неблагоприятным течением данного заболевания. С другой стороны, у больных с различными аутоиммунными патологическими состояниями изменялась функциональная активность Treg, что вызывало нарушение толерантности к собственным антигенам.

Однако подобные закономерности не всегда выполняются, что указывает на то, что в развитии патологических процессов Treg имеют важное, но не единственное значение. Этим и обусловлена важность проведения топической диагностики.

ЦИТОКИНЫ

Основными регуляторными молекулами иммунной системы являются цитокины. Как мы отмечали выше, у здоровых людей концентрация цитокинов в периферической крови ничтожно мала и обычно не определяется, т.к. их выработка и действие осуществляется местно, локально. Однако при развитии патологического процесса при несостоятельности местных защитных реакций синтез, прежде всего, провоспалительных цитокинов возрастает в разы, что может служить эффективным биомаркером (табл. 33).

Таблица 33

Нормативные значения цитокинов в клинических ситуациях

Показатель	Референсные значения	Клинические ситуации, связанные с повышением
Интерлейкин- 1 бета	< 5 пг/мл	Воспалительные заболевания и бактериальные инфекции: пневмоцидоз, туберкулёз, саркоидоз; септический шок, аутоиммунные заболевания, множественная травма; отторжение почечного трансплантата; угроза прерывания беременности; СПИД; острый и хронический миелолейкоз, ДВС-синдром
Интерлейкин- 6	< 7,0 пг/мл	Тяжёлые воспалительные процессы, инфекции и травмы; аутоиммунные заболевания; саркома Капоши; алкогольный цирроз; лимфома, миелома и карцинома почек; обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки; панкреатит; глютенная энтеропатия
Интерлейкин- 8	< 62 пг/мл	Воспалительные заболевания лёгких; бактериальные инфекции (в том числе менингококковая); септический шок; аутоиммунные болезни; опухоли; алкогольный гепатит; хроническое воспаление; псориаз; инфаркт миокарда (острая фаза)
Интерлейкин- 10	< 9,1 пг/мл	Неходжкинская лимфома; хроническая почечная недостаточность; злокачественные опухоли. Снижается при отторжении почечного трансплантата; инсульт (неблагоприятное течение).
Фактор некроза опухоли	< 8,1 пг/мл	ДВС-синдром; сепсис; инфекционные заболевания (особенно, инфекционный эндокардит, хронический гепатит С); травматический и ожоговый шок; аллергические и аутоиммунные заболевания; онкологические заболевания; отторжение трансплантата; атеросклеротическое слабоумие; коронарный атеросклероз; ревматоидный артрит; хронический бронхит; грибковидный микоз; псориаз; коллагенозы

Глава 8. Принципы лечения больных с нарушениями функции иммунной системы



В настоящее время нет единой концепции к подходам коррекции иммунных нарушений. Это связано с большим разнообразием иммунопатологических реакций и разными «сценариями» развития иммунных нарушений у одного и того же заболевания. При этом лечение больного с нарушением функции иммунитета не может ограничиваться только иммуноактивной терапией. Каждое заболевание – процесс мультифакторный, и, исходя из этого, лечение любого больного должно быть комплексным и индивидуальным, тем не менее, необходимо соблюдать **пять основных принципов лечения больных с нарушениями функции иммунной системы**, к которым и относятся и процессы реабилитации (рис. 15).



Рис. 15. Принципы лечения больных с нарушениями функции иммунной системы

Устранение причины иммунных нарушений

Выявив и устранив причину иммунных нарушений, возможно практически полностью решить проблемы, связанные с иммуноопосредованной патологией. Как отмечалось ранее, традиционно иммунные нарушения делят на две больших группы: первичные и вторичные иммунодефициты. При этом аутоиммунные и аллергические заболевания так же можно рассматривать как иммунодефицит, связанный с нарушением процессов толерантности и/или супрессорных механизмов иммунитета. Во многих случаях, когда воздействие на иммунную систему не приобрело необратимый характер, лечебные мероприятия позволяют излечить больного это особенно важно в период реабилитации (табл. 34).

Таблица 34

Подходы к устранению причин нарушений функционирования иммунной системы

Причина	Методы лечения и профилактики
Первичные иммунодефициты	Заместительная терапия в том числе трансплантация костного мозга
Протозойных и глистных инвазий	Дегельминтизация и/или противопротозойная терапия
Бактериальных и вирусных инфекций	Антибактериальная и противовирусная терапия
Повреждающих факторов внешней среды	Профилактика и предотвращение воздействия факторов внешней среды
Интоксикациях	Наркомания, токсикомания
Ятрогенные	Коррекция терапии, полноценные реабилитационные мероприятия после лечения основного заболевания
Метаболические нарушения	Полноценное питание, иммунологическая диета
Заболеваниях эндокринной системы	Гормональная коррекция
Стресс	Повышенная физическая активность, Полноценный сон
«Физиологические» иммунодефициты	Поддерживающая терапия

Существует огромное количество рецептов по укреплению иммунитета. Необходимо понимать, что при тяжелых повреждениях иммунной системы методики «народной медицины», не решат никакой проблемы, с другой стороны, иммунная система – это мощная эшелонированная, многокомпонентная система, которую сложно вывести из равновесия. И, часто, при незначительных сбоях работы иммунитета, самое главное, иммунной системе «не мешать», она сама

восстановится. Общеизвестными мероприятиями по улучшению функции иммунитета является сбалансированное питание, полноценный сон и режим отдыха, двигательная активность, ограничение стресса.

Сбалансированное полноценное здоровое питание для иммунитета – это, пища, которая поддерживает функции иммунных клеток, позволяя им инициировать эффективные ответы против патогенов, а также быстро разрешать ответ при необходимости и избегать какого-либо хронического воспаления. Потребности иммунной системы в энергии и питательных веществах могут быть удовлетворены из внешних источников, например, из рациона или, если пищевые источники неадекватны, из эндогенных источников, таких как запасы глюкозы и жира.

Именно несбалансированное питание и излишний вес могут активно поддерживать системное хроническое воспаление. С позиций влияния на функцию иммунитета пищевые продукты и компоненты получили так называемый – диетический воспалительный индекс (ДИ). Упрощенно оценить баланс потребления про- или противовоспалительных продуктов возможно при подсчете диетического воспалительного индекса (табл.35). Их сумма должна быть более +2.

Таблица 35

Упрощенная система подсчета диетического воспалительного индекса

Провоспалительные продукты	+ 2 балла	+ 1 балл	0 баллов
Красное мясо, переработанное мясо, органное мясо	≥7 раз/нед.	2-6 раз в неделю	<2 раз в неделю
Нежирная рыба, яйца, сахаросодержащие напитки, помидоры	≥7 раз в неделю	5-6 раз в неделю	<5 раз в неделю
Очищенные злаки / белый рис		≥3 чашек в день	<3 чашек в день
Хлеб / лапша		≥7 раз в неделю	<7 раз в неделю
Противовоспалительные продукты	- 2 балла	- 1 балл	0 баллов
Зеленые листовые овощи	≥14 раз в неделю	7-13 раз в неделю	<7 раз в неделю
Темно-желтые овощи	≥7 раз в неделю	5-6 раз в неделю	<5 раз в неделю
Фруктовый сок, жирная рыба	≥5 раз в неделю	2-4 раз в неделю	<2 раз в неделю
Кофе, чай (чашка-250 мл.)	≥2 чашек в день	1 чашка в день	<1 чашек в день
Вино/ крепкие напитки / пиво (Доза 150мл/45мл/355 мл) не более 5 за 1 раз	7-20 доз/нед.	2-6 доз/нед.	<2 или ≥21 доз/нед.
	7-13 доз/нед.	5-6 доз/нед.	<5 или ≥14 доз/нед.

Некоторые нутриенты и микроэлементы играют ключевую роль в деятельности иммунной системы. Это некоторые аминокислоты (глутамин, аргенин, лизин), витамины – С, D, А, Е, В₆, В₁₂, фоливая кислота, цинк, железо, медь, селен, магний. Они поддерживают структурную и функциональную целостность клеток слизистой оболочки врожденных барьеров, обеспечивают синтез антимикробных факторов и антител, участвуют в дифференциации, пролиферации, функционировании и миграции клеток врожденного и адаптивного иммунитета, распознавании антигена, играют важную роль в воспалении, антиоксидантных эффектах и эффектах окислительного взрыва. Например, глутамин является незаменимой аминокислотой, которая обеспечивает важный источник энергии для многих типов клеток, включая клетки, участвующие в иммунных реакциях. Он также служит предшественником синтеза нуклеотидов, особенно актуален для быстро делящихся клеток, таких как иммунные клетки, во время иммунного ответа. Аминокислота аргенин необходима для генерации оксида азота макрофагами. Витамин А и цинк регулируют деление клеток и поэтому необходимы для успешного пролиферативного ответа в иммунной системе. С другой стороны, аргенин стимулирует рост опухолевых клеток и репликацию вируса. В противовес ему лизин блокирует репликацию вируса и рост опухолевых клеток.

Селен является микроэлементом, который, как и цинк, играет важную роль в биосинтезе ряда белков. Витамина Е является антиоксидантом, ингибитором активности протеинкиназы С и потенциально взаимодействует с ферментами и транспортными белками.

Важной является пища для формирования и питания микробиоты. Пребиотики, неперевариваемые олигосахариды, такие как фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды избирательно используются микроорганизмами человека, принося пользу его здоровью.

При лечении аллергических заболеваний высокоэффективна и обязательна элиминация или ограничение воздействия аллергена, вплоть до переезда больного в другую местность; соблюдение гипоаллергенной диеты с исключением продуктов, вызывающих аллергию. Применять гипоаллергенную диету необходимо при всех видах аллергии. На первом этапе надо исключить из своего рациона высокоаллергенные и среднеаллергенные продукты. Такую диету надо соблюдать взрослым 2-3 недели, детям младшего возраста обычно бывает достаточно 7-10 дней. Если в течение этого времени наступает улучшение, то исключенные продукты вновь вводят в рацион: по одному, начиная с небольших количеств, не чаще чем через 3 дня, и

внимательно наблюдают, не возобновились ли аллергические реакции. Если в течение 3 дней после введения нового продукта симптомы аллергии возобновились, значит, этот продукт и является вашим аллергеном. Аллергенный продукт может быть не один, поэтому такую процедуру (включение в рацион одного нового продукта и наблюдение в течение 3 дней) надо проделывать с каждым продуктом. Если же заметного улучшения не наступило, то продолжают последовательно исключать из рациона продукты, начиная с наиболее аллергенных из оставшихся. При этом внимательно наблюдают за состоянием больного и, возможно, вводят некоторые из исключенных на первом этапе продуктов. Аллергические реакции у конкретного человека может вызвать любой продукт, поэтому подбор гипоаллергенной диеты должен быть сугубо индивидуальным (табл. 36).

Таблица 36

Продукты при гипоаллергенной диете

ИСКЛЮЧИТЬ	ОГРАНИЧИТЬ	Рекомендуется с учетом индивидуальной переносимости
все продукты, содержащие красители, ароматизаторы, консерванты; рыба, икра, морепродукты; коровье молоко, цельномолочные продукты, сыры; яйца; копченые продукты, колбаса, сосиски, сардельки; острые, соленые, маринованные и консервированные продукты; соусы и специи; овощи: красный перец, тыква, помидоры, свёкла, морковь, квашеная капуста, щавель, баклажаны; фрукты и ягоды, красного и оранжевого цвета их соки и компоты все цитрусовые; фруктовые и газированные воды; сухофрукты; мед, все грибы и орехи; мармелад, карамель, шоколад и изделия из него; кофе, какао; спиртные напитки; все экзотические для местности вашего постоянного проживания продукты	некоторые злаки, чаще всего пшеница, рожь; кукуруза, гречка; свинина, особенно жирная, конина, баранина, мясо индейки, кролика; фрукты и ягоды: персики, абрикосы, красная и черная смородина, клюква, бананы, брусника, арбузы; овощи: зеленый перец, картофель, горох, бобовые; отвары трав	кисломолочные продукты (кефир, ряженка, натуральный йогурт без добавок, творог) сливочное масло; нежирные сорта свинины и говядины в отварном или тушёном виде, курица, печень, почки, язык; треска, морской окунь и некоторые другие; хлебцы, в рисовые, гречневые, кукурузные; овощи: белокочанная, цветная и брюссельская капуста, брокколи, шпинат, огурцы, петрушка, укроп, зеленый салат, кабачки, патиссоны, репа, брюква; крупы: овсяная, перловая, рисовая, манная; подсолнечное, оливковое масло; зеленые яблоки, груши, крыжовник, белая смородина, белая черешня; сухофрукты: сушеные яблоки, груши, чернослив; компоты из яблок, груш, отвар шиповника; некрепкий чай; минеральные воды без газа

Полноценный сон вторая составляющая формирования «хорошего» иммунитета. Сон – это естественное повторяющееся состояние организма, характеризующееся измененным сознанием, с подавлением сенсорной и мышечной активности. Внутренние циркадные часы способствуют ежедневному сну ночью. Во время сна большинство систем организма находятся в анаболическом состоянии, способствующем восстановлению иммунной, нервной, скелетной и мышечной систем.

Сон влияет на различные параметры иммунной системы, связан со снижением риска инфицирования и может улучшить исход инфекции и реакцию на вакцинацию. Индукция гормонального фона, поддерживающего иммунные функции, является одним из вероятных механизмов, лежащих в основе иммуностимулирующих эффектов сна. Длительный дефицит сна (например, короткая продолжительность сна, нарушение сна) может привести к хроническому системному воспалению низкой степени и связан с различными заболеваниями, имеющими воспалительный компонент. Стимуляция иммунной системы микробами вызывает воспалительную реакцию, которая, в зависимости от ее величины и времени, может вызвать увеличение продолжительности и интенсивности сна, а также нарушение сна. Сон и иммунитет связаны двунаправленно. Активация иммунной системы изменяет сон, а сон, в свою очередь, влияет на иммунитет.

Цикл сна делится на две стадии: медленный сон – 70-90 минут и быстрый сон (парадоксальный сон или стадия быстрого движения глаз) от 10 до 20 минут. Стадия медленного сна делится еще на четыре стадии (засыпание, неглубокий сон, медленный сон, глубокий медленный сон). У здорового человека обычно проходит пять циклов сна. Поэтому идеальная продолжительность сна взрослого человека составляет 7-8 часов в сутки, для детей не меньше 10 часов в сутки. При этом необходимо ложиться и просыпаться в одно и то же время вне зависимости от дня недели.

Учитывая циркадные ритмы организма лучше всего ложиться спать до 23 часов. Для быстрого засыпания поможет прогулка перед сном на свежем воздухе, расслабление, теплая ванна или душ, негромкая спокойная музыка, звуки природы, колыбельные и т.п. В спальном помещении должно быть темно. Спать лучше в минимальном количестве одежды. Спальное место должно быть ровным, не слишком мягким и не слишком жестким. После пробуждения нужно не спеша потянуться и встать.

Помимо сна необходимо чередовать пассивный отдых и физические нагрузки. Любые аэробные упражнения (физические упражнения низкой или умеренной интенсивности, выполняемые длительное время – ходьба или походы (10000 шагов), бег трусцой, плавание, коньки, лыжи, танцы, баскетбол, теннис и пр.) способствуют выработке эндорфинов так же, как и смех, секс, прослушивание музыки и употребление «вкусной» пищи. Эндорфины способствуют ликвидации тревожности и депрессии. Таким же действием обладает дофамин, который в больших количествах вырабатывается во время положительного, по представлению человека, действию (например: секс, приём вкусной пищи, приятные телесные ощущения) и противостоит стрессу.

Устранение патогенного агента

Устранение патогенного агента, вызывающего иммунные нарушения, обычно сопряжено с лечением заболеваний, осуществляется врачами соответствующего профиля: инфекции и инвазии – инфекционистом, гормональные нарушения – эндокринологом, наркомания, токсикомания, алкоголизм – наркологом, кровопотери и потери белка – трансфузиологом и т.д.

Различные патогенные агенты являются причиной развития заболевания, поэтому санация патогенных очагов и этиотропная терапия осуществляется как одно из основных мероприятий в период лечебного процесса. При реабилитации необходимо проводить, прежде всего, мероприятия, направленные на нормализацию микрофлоры. Не вызывает сомнений тот факт, что изменения состава микробной флоры связано с нарушениями функции иммунной системы организма человека. Количественное определение основных микроорганизмов при анализе кала на дисбактериоз позволяет нам выделить патогенные микроорганизмы и провести соответствующую терапию (табл. 37).

Поэтому нормализация кишечного дисбактериоза, может быть, одним из основных мероприятий по коррекции иммунных нарушений.

При этом необходимо решить следующие задачи:

1. Нормализовать работу кишечника (избавить больного от поносов и/или запоров).
2. Санировать кишечник от патогенной и условно-патогенной флоры (бактериофаги, кишечные антисептики, фитонциды и антибактериальные препараты).

Таблица 37

**Количество основных микроорганизмов при анализе
кала на дисбактериоз**

Виды микроорганизмов	Возраст		
	До 1 года	От 1 года до 60 лет	Старше 60 лет
<i>Bifidobacterium spp.</i> (бифидобактерии)	от 10^{10} до 10^{11}	от 10^9 до 10^{10}	от 10^8 до 10^9
<i>Lactobacillus spp.</i> (лактобактерии)	от 10^6 до 10^7	от 10^7 до 10^8	от 10^6 до 10^7
Бактероиды	от 10^7 до 10^8	от 10^9 до 10^{10}	от 10^{10} до 10^{11}
Энтерококки	от 10^6 до 10^7	от 10^5 до 10^8	от 10^6 до 10^7
Фузобактерии	$<10^6$	от 10^8 до 10^9	от 10^8 до 10^9
Эубактерии	от 10^6 до 10^7	от 10^9 до 10^{10}	от 10^9 до 10^{10}
Пептострептококки	$<10^5$	от 10^9 до 10^{10}	10^{10}
Клостридии	$<10^3$	$<10^5$	$<10^6$
<i>E. coli</i> типичные	от 10^7 до 10^8	от 10^7 до 10^8	от 10^7 до 10^8
<i>E. Coli</i> лактозонегативные	$<10^5$	$<10^5$	$<10^5$
<i>E. Coli</i> гемолитические. <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Acinetobacter. Clostridium spp.</i> в т.ч. <i>Clostridium difficile Staphylococcus aureus</i>	0	0	0
Другие условно-патогенные энтеробактерии в т.ч. <i>Enterobacter spp. Proteus spp. Klebsiella spp, Hafnia, Serratia, Morganella, Citrobacter</i>	$<10^4$	$<10^4$	$<10^4$
<i>S. epidermis, S. saprophiticus</i> (стафилококк эпидермальный сапрофитный)	$<10^4$	$<10^4$	$<10^4$
Грибы рода <i>Candida</i>	$<10^3$	$<10^4$	$<10^4$

3. Создать условия, способствующие более благоприятному развитию собственной флоры (аутофлоры) организма: коррекция нормальной микрофлоры кишечника с помощью различных пробиотиков, проведение энтеросорбции и энтеропротекции (карболен, полифепан, смекта и др.).

4. Обеспечить функциональное питание.

5. Сохранять и поддерживать микробную экологию кишечника.

Санация кишечника от патогенной и условно-патогенной микрофлоры обязательна у пациентов с III и IV степенями тяжести дисбиотического процесса, с признаками микробной контаминации кишечника. Препараты назначают с учетом вида и чувствительности

возбудителя. При острых диареях бактериальной этиологии применяются антибиотики, противомикробные средства из группы хинолонов (нитроксолин), фторхинолонов (офлоксацин, цiproфлоксацин и др.), производные нитрофурана (фурадонин, фуразолидон). При хронических инфекциях предпочтение отдается кишечным антисептикам – интетрикс, энтеросежива, нифуроксазид. Целесообразно одновременно с ними или отдельно назначать и лечебные бактериофаги. Решение о назначении того или иного антибиотика применяется с учетом лабораторных исследований в идеале с проведением антибиотикограммы. Как альтернатива предлагается при выявлении аэробных микроорганизмов пользоваться антибиотиками, при анаэробной – нитроимидозольными препаратами, при бактериально-кандидозном дисбалансе обязательно дополнительно антимикотики.

В комплексном лечении и как монотерапию при I-II степени дисбиоза для санации кишечника предлагаются сборы трав: на 1-ом этапе – шалфей, календула, крапива, зверобой, тысячелистник, донник, ольха и бадан; затем на 2-ом этапе – шиповник, крапива, смородина, клевер, элеутерококк, календул, рябина, анис и душица.

Для восстановления нормальной микрофлоры кишечника применяют три группы препаратов: пробиотики, пребиотики, синбиотики (табл. 38).

Пробиотики – живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах, приносят пользу здоровью хозяина. С позиций QPS (Qualified Presumption of Safety – квалифицированная презумпция безопасности) пробиотики могут содержать либо один штамм, либо смесь двух или более штаммов бактерий. Это 5 видов бифидобактерий (*Bifidobacterium spp.*), 33 вида лактобактерий (*Lactobacillus spp.*), а также *Lactococcus lactis*, *Leuconostoc spp.*, *Pediococcus spp.*, *Propionibacterium freudenreichii* и *Streptococcus thermophilus*. Механизм действия пробиотиков связан с производством антимикробных веществ, ингибированием выработки бактериальных токсинов, иммуноактивным действием (по типу вакцины).

Пребиотики – субстрат, который избирательно используется микроорганизмами-хозяевами, приносящими пользу для здоровья. Это пищевые вещества, в основном состоящие из некрахмальных полисахаридов и олигосахаридов, плохо перевариваемых человеческими ферментами. Это, прежде всего, лактулоза и инулин.

Синбиотики – представляют собой комбинацию пробиотика и пребиотика, обладающих синергическим эффектом на физиологические функции и метаболизм человека в целом.

Таблица 38

Препараты для восстановления нормальной микрофлоры кишечника

Препарат	Состав
Пробиотики	
Бифидумбактерин	Лиофильно высушенные <i>Bifidobacterium bifidum</i> 5 x 10 ⁸ КОЕ
Лактобактерин	Лактобактерии ацидофильные менее 2 млрд КОЕ
Колибактерин	Живые бактерий кишечной палочки не менее 1 млрд КОЕ
Бактиспорин	Лиофилизированные живые бактерий <i>Bacillus subtilis</i> 1-5 млрд КОЕ
Энтерол	Лиофилизированных <i>Saccharomyces boulardii</i> 250 мг
Ацилакт сухой	<i>L.acidophilus</i> - 3 разных штамма
Бификол	Кишечная палочка и бифидобактерий <i>B. bifidum</i>
Биоспорин	Лиофильно высушенные живые <i>B.subtilis</i> и <i>B.licheniformis</i>
Линекс	<i>B. infantis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>E. faecium</i>
Бифиформ	<i>B. longum</i> и <i>E. faecium</i>
Пробифор	<i>B. bifidum</i> , адсорбированные на активированном угле
Бифилиз сухой	<i>B. bifidum</i> и лизоцим (комбинированный пробиотик)
Пребиотики	
Инулин	Олигофруктоза
Нутрифайбер	Инулин, мальтодекстрин, гуаровая камедь, маннит.
Лактулоза	Олигосахариды
Хилак форте	Биосинтетическая молочная кислота и ее буферные соли и другие короткоцепочечные летучие жирные кислоты
Лактофилтрум	Двухкомпонентный препарат, состоящий из лактулозы и лигнина
Синбиотики	
Нормоспектрум	Инулин, бифидобактерии и лактобациллы (9 штаммов), витамины (Е, С, В1, В2, В6, В12 и пр.), минеральные вещества (цинк, селен)
Бион-3	Пробиотические культуры (<i>Lactobacillus gasseri</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Bifidobacterium longum</i>); витамины А, В1, В2, В6, В12, С, D3, Е, никотинамид, пантотеновая кислота, фолиевая кислота, биотин; минеральные вещества (фосфат, магний, железо, цинк, марганец, йод, селен, хром, молибден)
Бифидум-Мульти	Бифидобактерии (6 штаммов), пектин яблочный; инулин
Биовестин-лакто	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> (1 млрд КОЕ/мл); <i>Lactobacillus plantarum</i> (100 млн. КОЕ/мл); продукты метаболизма бифидо- и лактобактерий
ВитаФлор	Лиофилизированные <i>Lactobacillus acidophilus</i> , аскорбиновая кислота (вита-мин С) — 12,5 мг; молоко сухое обезжиренное; сахароза; желатин пищевой; автолизат пекарских дрожжей; лугаротин (β-каротин).
Аципол	<i>L. acidophilus</i> и полисахариды кефирных грибов

В качестве одного из эффективных способов лечения, позволяющих полностью восстанавливать микробиоту кишечника, является фекальная трансплантация. Она показала высокую эффективность при терапии псевдомембранозного колита. В настоящее время рассматривается возможность его применения при других патологических состояниях.

Задача поддержания нормального микробиоценоза толстой кишки осуществляется принципами функционального питания, включающего в себя прием пищевых волокон в различных формах, лечебных молочнокислых продуктов, содержащих ацидофильные бактерии и бифидобактерии (бифидок, бифидумкефир, биоiogурты). Кроме того, рекомендуется периодический короткими курсами прием Хилак форте, травяных чаев и сборов.

Для стабилизации микробиоценоза толстой кишки необходимо постоянное его поддерживание, так как после прекращения приема биологически активных препаратов бактериологическое обследование через 2 – 4 нед. вновь выявляет состояние дисбактериоза в той или иной степени выраженности. С этой целью предложена методика пульстерапии: каждый последующий месяц на протяжении полугода пациенту проводят укороченные курсы лечения препаратами, которые использовались для первоначальной санации: кишечные антисептики 1–2 дня, а затем бактериальные препараты 7–10 дней. Одновременно продолжается постоянный прием витаминно-минеральных комплексов, травяных сборов, по показаниям применяются ферментные препараты.

Улучшение межклеточных взаимодействий

Первым и очень важным звеном «подготовки» к лечению пациентов с нарушениями функции иммунной системы является улучшение состояния межклеточного взаимодействия. Во многих случаях без этого этапа в лечении реакция на иммуномодулирующую терапию может быть неадекватной, или даже парадоксальной. Под действием токсинов, микробных супрессивных белков, длительного избыточного воздействия АГ, оксидантов, провоспалительных цитокинов и других факторов меняются свойства мембран клеток иммунной и сопряженной с ними систем, блокируются рецепторы мембран. После длительной активации тех или иных клеток наступает фаза их супрессии или гиперреактивности.

Медикаментозные стимулирующие или модулирующие воздействия на таком фоне могут быть малоэффективны или даже вредны. Для предотвращения этих процессов используется детоксикационная терапия, средства для улучшения реологии крови.

Детоксикационная (эфферентная) терапия (от лат. *efferens* – выводить) – метод лечения, направленный на выведение из организма токсических и балластных веществ, метаболитов.

Эндогенная интоксикация, свойственная большинству заболеваний, представляет собой основную точку приложения эфферентных методов. В той или иной степени интоксикация за счет воздействия аларминов и избытка ЦИК может наблюдаться достаточно долго, Этим обусловлены остаточные явления различных заболеваний. Поэтому одним из направлений реабилитации является коррекция этих нарушений.

Детоксикация – это комплекс лечебных мероприятий, проводимых с целью прекращения воздействия токсичных веществ и их удаления из организма. Достижению этой цели служит большое число методов, направленных на стимуляцию естественной детоксикации, а также проведение искусственной и антидотной дезинтоксикационной терапии.

В клинической практике методы детоксикации проводятся либо путем стимуляции естественной детоксикации, либо путем активной искусственной (эфферентная терапия).

Можно выделить следующие виды детоксикации: 1) стимуляция естественных процессов выведения – очищение ЖКТ, форсированный диурез; 2) неинвазивные методы эфферентной терапии; 3) инвазивные методы эфферентной терапии.

Как способ дезинтоксикации можно также рассматривать описанные выше методы стимуляция биотрансформации – регуляция ферментативной функции гепатоцитов за счет фармакологической или физико-химической индукции или ингибиции, и стимуляция активности иммунной системы – фармакологическая коррекция – физиогемотерапия.

К методам, направленным на усиление физиологической детоксикации, относятся очищение ЖКТ, форсированный диурез, регуляция активности ферментов, создание гипер- или гипотермии и др. При их проведении используются рвотные и слабительные средства, препараты, обеспечивающие водно-электролитную нагрузку, осмотические диуретики и салуретики. Следует отметить, что стимуляция естественных механизмов детоксикации возможна только при условии сохранения функции элиминирующих систем организма.

Стимуляция выведения токсинов.

Очищение желудочно-кишечного тракта – пищеварительная система поставляет питательные вещества и удаляет отработанные элементы, если в работе органов пищеварения происходят какие-то нарушения, сбои в работе других органов и систем. Одна из причин дисфункции пищеварительной системы связана с нарушением вывода

продуктов обмена веществ и накоплением их в организме, что приводит к хронической эндогенной интоксикации. Прежде всего, при очищении кишечника большое значение имеет диета. Список запрещенных продуктов включает жирное мясо и мясопродукты, копчености, белый хлеб и кондитерские изделия, макаронные изделия и крупы (кроме овсяной), жирное цельное молоко, творог, сахар, алкоголь. Обязательное условие: принимать не менее 2–3 л жидкости в день, а на ночь выпивать стакан любого кисломолочного продукта (кефир, йогурт, ряженка).

Большое значение имеет *очищение кишечника и печени*. Промывание кишечника через задний проход – постановка клизмы, один из древнейших способов очищения. В настоящее время арсенал промывания через задний проход весьма широк – от проведения микроклизм с введением небольших объемов, обычно лекарственных веществ, до сифонных клизм и промывания желудка с помощью специальной аппаратуры (гидроколонотерапия).

Достаточно эффективное средство для очищения и промывания желчных протоков – *слепой тюбаж*. Процедура помогает избавиться от застоя желчи и как следствие способствует выделению продуктов обмена веществ. Наиболее простой вид слепого тюбажа – с помощью минеральной воды. Процедуру лучше проводить рано утром, перед этим натощак (не едят минимум 6 ч) выпивают 250 – 300 мл минеральной воды, обладающей желчегонным действием (Ессентуки № 4). Предварительно из воды нужно выпустить все газы и подогреть до 36 – 38° С, затем положить на область печени теплую грелку и лечь на правый бок. Воду в грелке нужно также обновлять. Необходимо допить минеральную воду (200 – 250 мл). Общая продолжительность процедуры 1,5 ч, эффектом будет являться разжиженный стул с зеленоватым оттенком. Помимо минеральной воды можно использовать раствор сернокислой магнезии (1 чайная ложка на стакан воды), мед (1 столовая ложка на стакан воды), яблочный сок, овсяный отвар, растительное масло с лимонным соком.

При детоксикации достаточно широко применяются *внутривенные введения растворов*. Однако при этом необходимо учитывать распределение воды в организме, изменения других жидкостей и электролитов.

Удельная масса воды в организме колеблется от 50 до 70 %. Она состоит из внутриклеточной жидкости, которая составляет примерно 40 % от массы тела, и внеклеточной воды: внутрисосудистой, составляющей 5 %, и интерстициальной, составляющей 15 % от массы тела.

Водный баланс за сутки 2000 мл. Поступает в организм 1500 мл воды за счет питья и 500 мл – за счет еды. Выделяется 250 мл с испражнениями, 800 – 1500 мл – с мочой и 600 мл – неощутимые потери влаги. Изменения жидкостей в организме может осуществляться за счет трех причин: изменения объема, изменения концентрации ионов и изменения состава ионов.

Неинвазивные сорбционные методы детоксикации

К неинвазивным сорбционным методам детоксикации относят методы детоксикации, метаболической и иммунологической коррекции, в процессе проведения которых не осуществляется прямой контакт сорбента с кровью. У больных практическое применение нашла гастроинтестинальная энтеросорбция.

Сорбенты. В качестве энтеросорбентов используют углеродные сорбенты на основе активированного угля (карболен, карбактин, уголь активированный и др.), кремний-содержащие энтеросорбенты (Полисорб и др.), пористые полимеры природного происхождения (пектины, полифепан, лигносорб и др.), ионообменные материалы (холестирамин, вазозан), синтетические полимеры (энтеродез, энтеросорб).



Выбор сорбентов зависит от конкретных задач терапии, сорбционной емкости и удобства приема препарата, возможности применения у детей с рождения, беременных и кормящих женщин, у пациентов с отягощенным аллергоanamнезом и наличием сопутствующих заболеваний и других условий. При инфекционной патологии и аллергических заболеваниях наиболее эффективны современные сорбенты, способные связывать молекулы разного размера и массы, а также бактерии, вирусы, токсины, аллергены и биологически активные вещества (Полисорб, препараты на основе лигнина). Накопленный к настоящему времени опыт этого вида лечения показал целесообразность его применения как в остром периоде заболевания, так и с целью профилактики рецидивов.

ПОЛИСОРБ®

ПРИ АЛЛЕРГИИ, ОТРАВЛЕНИИ, ДИАРЕЕ

| ПИЩЕВАЯ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ

| АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

| ДИАРЕЯ ЛЮБОЙ ЭТИОЛОГИИ

| ОТРАВЛЕНИЕ

| ИНТОКСИКАЦИОННЫЙ СИНДРОМ

| ЖЕЛТУХА НОВОРОЖДЕННЫХ

| РАЗРЕШЕН ДЕТЯМ С РОЖДЕНИЯ,
БЕРЕМЕННЫМ И КОРМЯЩИМ



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

18+

Принимается в виде водной суспензии за 1 час до или 1 час после еды и приема других медикаментов

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. НУЖНА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

Энтеросорбция может назначаться по синдромальному принципу до установления этиологического диагноза. По степени детоксикации энтеросорбция в течение 1–2 дней сопоставима с однократной экстракорпоральной процедурой. Также как и другие методы эфферентной терапии энтеросорбция не заменяет, а дополняет другие реабилитационные мероприятия. По сравнению с экстракорпоральной гемокоррекцией сфера применения энтеросорбции при заболеваниях гораздо шире и охватывает легкие и среднетяжелые формы интоксикаций.

Как отдельное направление инвазивной эфферентной терапии возможно рассматривать методы с использованием межклеточных детоксикантов. В настоящее время единственным таким препаратом является азоксимера бромид (полиоксидоний). Он сорбирует на себе растворимые токсические вещества, микрочастицы и другие алармины, которые в дальнейшем захватываются макрофагами. За счет этого снижается концентрация PAMP и DAMP, чем и обусловлен его противовоспалительный эффект.



Проведение дезинтоксикации (очистения организма) – одно из самых важных мероприятий при лечении больного с иммунными нарушениями. Клеткам постоянно угрожает загрязнение: вредные вещества поступают как из внешней среды, так и образуются внутри организма в процессе жизнедеятельности. Если внутреннюю среду не очищать, клетки погибнут. Это дает нам основания назвать дезинтоксикационную терапию одним из важнейших блоков в лечении пациента.

Средства, влияющие на реологию крови

К этой группе можно отнести антикоагулянты и антиагреганты. Антикоагулянты предотвращают образование сгустков (тромбов), влияя на активность белков, участвующих в свертывании крови (факторов свертывания), в то время как антиагреганты предотвращают адгезию и агрегацию тромбоцитов, формирование тромбоцитарного тромба, а также секрецию тромбоцитами биологически активных веществ. Наиболее распространенным побочным эффектом применения антикоагулянтов и/или антиагрегантов является склонность к кровотечению. Данные препараты нашли широкое применение в кардиологии для предотвращения инсультов и инфарктов. Однако с целью улучшения микроциркуляции и трофики ткани, для предотвращения

хронического системного воспаления целесообразен прием данной группы препаратов.

Антиагреганты ингибируют агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, уменьшают их способность к склеиванию и прилипанию (адгезии) к эндотелию кровеносных сосудов. Снижая поверхностное натяжение мембран эритроцитов, они облегчают их деформирование при прохождении через капилляры и улучшают текучесть крови. Антиагреганты способны не только предупреждать агрегацию, но и вызывать дезагрегацию уже агрегированных кровяных пластинок.

Ингибирующее влияние на склеивание (агрегацию) тромбоцитов (и эритроцитов) оказывают в той или иной степени лекарственные средства разных фармакологических групп (органические нитраты, блокаторы кальциевых каналов, производные пурина, антигистаминные препараты и др.). Выраженное антиагрегантное действие оказывает ацетилсалициловая кислота, которая широко применяется в целях профилактики тромбообразования.

Ацетилсалициловая кислота является в настоящее время основным представителем антиагрегантов. Она оказывает тормозящее влияние на спонтанную и индуцированную агрегацию и адгезию тромбоцитов, на высвобождение и активацию тромбоцитарных факторов 3 и 4. Показано, что ее антиагрегационная активность тесно связана с влиянием на биосинтез, либерацию и метаболизм простагландинов. Она способствует высвобождению эндотелием сосудов простагландинов, в том числе простагландина-I₂ (простациклина). Последний активирует аденилатциклазу, снижает в тромбоцитах содержание ионизированного кальция – одного из трех главных посредников агрегации, а также обладает дезагрегационной активностью. Кроме того, АСК, подавляя активность циклооксигеназы, уменьшает образование в тромбоцитах тромбксана А₂-простагландина с противоположным типом активности (проагрегационный фактор). В больших дозах АСК тормозит биосинтез простациклина и других антитромботических простагландинов (D₂, E₁ и др.). В связи с этим в качестве антиагреганта АСК назначают в относительно небольших дозах (75 – 325 мг в сут).

Другая группа препаратов – антагонисты рецепторов к аденозиндифосфату: тиенопиридины. Производные тиенопиридина – тиклопидин (тиклид) и клопидогрель (плавикс) угнетают АДФ-зависимый путь агрегации тромбоцитов. Их действие наступают медленнее, чем действие аспирина, поэтому в начале лечения используются нагрузочные дозы препаратов. Иногда отмечают нейтропения и тромбоцитопения, поэтому необходимо выполнение клинического

анализа крови с подсчетом тромбоцитов через каждые 2 недели на протяжении первых 3 месяцев лечения. Считается, что меньшими побочными эффектами обладает плавикс.

Также к антиагрегантам относится курантил. Механизм дипиридамола (курантила) заключается в действии на метаболизм арахидоновой кислоты, увеличении продукции простациклина и торможении синтеза тромбоксана А₂. По антиагрегационной активности дипиридамол уступает тиклопидину, близок к АСК. Применяется перорально и внутривенно.

Некоторой антиагрегационной активностью обладает и пентоксифиллин (трентал). Он блокирует аденозиновые рецепторы тромбоцитов, способствует накоплению в тромбоцитах цАМФ, уменьшает их агрегацию. Реологическое воздействие осуществляется за счет увеличения деформируемости эритроцитов.

Антикоагулянты — лекарственные средства, оказывающие влияние на различные звенья процесса коагуляционного гемостаза (свёртывающей системы крови), препятствуют образованию тромбов, продлевая время свертывания. По механизму действия различают антикоагулянты прямого и непрямого действия (табл. 39). Препараты, влияют не только на агрегацию тромбоцитов и свертывание крови, но и улучшающие реологические свойства крови улучшая микроциркуляцию.

Таблица 39

Антикоагулянты

Группа препаратов	Наименование препаратов
прямого действия	
Гепарины (антитромбин III)	Гепарин, Сулодексид, Эноксипарин.
Тромболитики	Стрептокиназа, Фибринолизин, Тенектеплаза, Альтеплаза, Урокиназа, Протеин С, Анкорд.
непрямого действия	
Антагонисты витамина К	Варфарин, Аценокумарол, Фениндион.
Прямые ингибиторы фактора Ха	Ривароксабан (Ксарелто), Апиксабан (Эликвис), Эндоксабан
Прямые ингибиторы тромбина	Бивалирудин (Ангиокс), Лепирудин, Дабигатран, Ксимеланатран, Десирудин, Меланатран, Аргатробан.
Другие антитромботические средства	Фондапаринукс, Дефибротид, Сульфат дерматана

Метаболическая терапия

Большое значение в лечении больного с наличием иммунных нарушений имеет нормализация и/или стимуляция работы клетки. К препаратам этой группы относится множество лекарственных средств, прямо или опосредованно влияющих на различные клетки человека, поэтому такой подход рекомендован в комплексной терапии иммунных нарушений. В настоящее время в современной фармакопии это следующие препараты – витамины, (водо- и жирорастворимые), антиоксиданты, анаболики, естественные метаболиты, средства, стимулирующие процессы регенерации и т.д. Однако уже сегодня необходимо выделять лекарственные средства, непосредственно влияющие на различные звенья метаболизма клетки (рис. 16).



Рис.16. Метаболическая терапия

С позиций биохимических реакций в каждой группе необходимо выделить препараты, действующие на регуляцию какой-либо реакции (гормоны, ферменты и коферменты), и субстраты этой реакции (естественные метаболиты).

Препараты, преимущественно влияющие на энергетические процессы клетки

В эту группу входит большое количество водорастворимых витаминов и естественных метаболитов.

Витамин В1 (тиамин) содержится в дрожжах, зародышах и оболочках пшеницы, овса, гречихи, а также в хлебе, изготовленном

из муки простого помола. Суточная потребность взрослого человека в витамине В1 составляет 1,5 – 2 мг.

Препараты группы витамина В1 активно влияют на различные функции организма, вмешиваясь в обмен веществ и нервно-рефлекторную регуляцию. С помощью фермента тиаминпирофосфаткиназы тиамин в организме превращается в тиаминпирофосфат, который является кофактором окислительного дезаминирования α -кетокислот.

При гиповитаминозе В1 наблюдается снижение иммуногенеза по отношению к корпускулярным АГ, устойчивости к некоторым инфекциям. Влияние на фагоцитоз происходит путем вмешательства в углеводно-фосфорный обмен фагоцитов.

Витамин В2 (рибофлавин) в организм человека поступает, главным образом, с мясными и молочными продуктами. Он широко распространен в растительном и животном мире и содержится в дрожжах, молочной сыворотке, яичном белке, мясе, рыбе, печени, горохе, зародышах и оболочках зерновых культур. Получен синтетически. Суточная потребность в витамине В2 для взрослого человека составляет 1,5 – 2 мг.

При поступлении в организм рибофлавин с помощью фермента рибофлавинкиназы превращается во флавиномононуклеотид, реакция которого с АТФ, катализируемая ФМН-аденилилтрансферазой, приводит к образованию флавинаденидинуклеотиду. Оба продукта являются коферментами оксидоредуктаз и участвуют в переносе протонов и регулировании окислительно-восстановительных процессов. Этим обусловлена их роль в углеводном, белковом и жировом обмене.

Витамин РР (никотиновая кислота). Продукты богатые витамином РР – говяжья печень, дрожжи, брокколи, морковь, сыр, кукурузная мука, финики, яйца, рыба, молоко, арахис, свинина, картофель, помидоры, проростки пшеницы, продукты из цельных злаков. Травы – люцерна, корень лопуха, листья одуванчика, котовник кошачий, кайенский перец, ромашка, песчанка, очанка, семя фенхеля, пажитник сенной, женьшень, хмель, хвощ, коровяк, крапива, овес, петрушка, мята перечная, листья малины, красный клевер, плоды шиповника, шалфей, щавель. Суточная потребность в никотиновой кислоте и никотинамиде составляет для взрослого человека около 20 мг, при тяжелом физическом труде – около 25, для детей в зависимости от возраста – от 6 до 18 мг.

Витамин существует в двух формах – никотиновой кислоты и никотинамида. Включается в простетическую группу ферментов, являющихся переносчиками водорода: никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ), регулирует окислительно-восстановительные процессы, тканевое дыхание, синтез белков и жиров, распад гликогена. Угнетает липолиз в жировой ткани, уменьшает скорость синтеза липопротеидов низкой плотности. Нормализует липидный состав крови: снижает уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и повышает уровень липопротеидов высокой плотности, обладает антиатерогенными свойствами.

Витамин С (аскорбиновая кислота) содержится в значительных количествах в плодах шиповника, капусте, лимонах, апельсинах, хрене, ягодах, хвое и др. Небольшое содержание – в печени, мозге, мышцах животных. Для медицинских целей витамин С получают синтетическим путем. В обычных условиях суточная потребность взрослого человека в аскорбиновой кислоте составляет 70 – 100 мг.

Основные эффекты обусловлены участием в регуляции окислительно-восстановительных процессов, поскольку аскорбиновая кислота легко переходит в дегидроаскорбиновую и обратно, донируя или акцептируя два протона (окисляя или восстанавливая соответствующие субстраты). Витамин С активизирует деятельность желез внутренней секреции, регулирует все виды обмена, свертываемость крови, регенерацию тканей, образование стероидных гормонов, синтез коллагена, проницаемость капилляров и др. Аскорбиновая кислота, оказывая стимулирующее влияние на организм в целом, повышает его адаптационные возможности, резистентность к инфекциям. Дефицит витамина С приводит к отчетливому нарушению Т-системы иммунитета.

Система гуморального иммунитета более устойчива к С-витаминной недостаточности. Кроме величины дозы большое значение имеет характер сочетания витамина С с другими препаратами, например с витаминами группы В (В9 и В12). Стимуляция фагоцитоза связана с непосредственным влиянием витамина на фагоциты и зависит от дозы препарата. Полагают, что витамин С увеличивает чувствительность бактерий к лизоциму.

Декстроза (глюкоза, глюкостерил) субстратно обеспечивает энергетический обмен, поддерживает объем циркулирующей плазмы. Изотонический раствор восполняет объем потерянной жидкости, повышенная осмотическая активность гипертонических растворов увеличивает выход тканевой жидкости в сосудистое русло и удерживает ее в

нем, повышает диурез и выведение токсических веществ. Молекулы декстрозы утилизируются в процессе энергетического обеспечения.

Янтарная кислота за счет стимуляции окислительно-восстановительных реакций, процессов дыхания и синтеза АТФ способна активировать физиологические функции органов и тканей, тем самым улучшая адаптационные и компенсаторно-защитные возможности организма.

Гамма-аминомасляная кислота (аминалон, нооклерин) активирует энергетические процессы, повышает дыхательную активность тканей, улучшает утилизацию глюкозы и удаление токсических продуктов обмена. Взаимодействует со специфическими ГАМК-эргическими рецепторами А и Б типов. Улучшает динамику нервных процессов в головном мозге, увеличивает продуктивность мышления, обладает антигипоксическим действием.

Предуктал обуславливает эффект действия повышением энергетического потенциала, активацией окислительного декарбоксилирования и рационализацией потребления кислорода (усиление аэробного гликолиза и блокада окисления жирных кислот). Предотвращает внутриклеточное истощение АТФ и фосфокреатинина. В условиях ацидоза нормализует функционирование ионных каналов мембран, нормализует внутриклеточную концентрацию K^+ , препятствует накоплению Ca^{2+} и Na^+ в кардиомиоцитах. Уменьшает внутриклеточный ацидоз и концентрацию фосфатов, обусловленных ишемией, ишемических повреждений миокарда выход креатинфосфокиназы из клеток. Останавливает повреждающее действие свободных радикалов, сохраняет целостность клеточных мембран, предотвращает активацию нейтрофилов в зоне ишемии, увеличивает продолжительность электрического потенциала.

Энерион представляет собой средство, регулирующее метаболические процессы клетки. Синтетическое соединение, близкое по строению к тиамину (имеет открытый тиазольный цикл, дополнительную дисульфидную связь и липофильный эфир). Обладает высокой эффективностью при симптоматическом лечении больных с функциональными астеническими состояниями.

Цитохром С является катализатором клеточного дыхания, стимулирует окислительные реакции и активизирует тем самым обменные процессы в тканях, уменьшает гипоксию тканей при различных патологических состояниях.

Средства, направленные на пластические реакции клетки

В основе фармакологической регуляции пластических реакций клетки лежит стимуляция белкового синтеза, пролифериации и дифференцировки клеток. Для стимуляции этих процессов могут быть использованы различные группы лекарственных препаратов: 1) регуляторы – витамины, анаболические гормоны и другие синтетические средства, в т.ч. индукторы ИФН и синтетические иммуномодуляторы; 2) естественные метаболиты, в т.ч. препараты дезоксирибонуклеиновой кислоты.

Витамин В3 (пантотеновая кислота). Наиболее богаты витамином В3 мясо и субпродукты, пивные дрожжи, отруби, зародыши пшеницы, зеленые овощи, орехи, маточное молочко пчел.

Витамин может синтезироваться кишечными бактериями, но в недостаточном количестве, учитывая суточную потребность организма для детей и подростков 5–7 мг, для взрослых – 10–12 мг, хотя при лечении доза может быть увеличена в несколько раз. В организме является субстратным (единственный незаменимый компонент) стимулятором синтеза кофермента А. Последний катализирует в организме ацилирование, участвует практически во всех метаболических процессах (цикл трикарбоновых кислот, обмен углеводов, жиров и жирных кислот, фосфолипидов, белков и др.), обеспечивает образование кортикостероидов, ацетилирование холина. Обладает противовоспалительным действием, стимулирует процессы репарации и регенерации.

Витамин В6 (пиридоксин). Это групповое название трех производных пиридина: пиридоксаля, пиридоксина и пиридоксамина. Витамин В6 содержится в растениях и органах животных, особенно в неочищенных зернах злаковых культур, в овощах, мясе, рыбе, молоке, печени трески и крупного рогатого скота, яичном желтке, дрожжах. Суточная потребность взрослого человека составляет 2 мг и удовлетворяется частично продуктами питания, частично синтезом микрофлоры кишечника. Пиридоксин, поступая в организм, фосфорилируется и в этой форме катализирует декарбоксилирование и переаминирование аминокислот.

Витамин В9 (фолиевая кислота). Содержится в свежих овощах (бобах, шпинате, томатах и др.), а также в печени и почках животных. В организме человека, кроме того, синтезируется микрофлорой кишечника. Суточная потребность взрослых людей в фолиевой кислоте равна 200 мкг, беременных и кормящих женщин – 400 – 600 мкг, детей первого года жизни – 40 – 60 мкг. Для медицинских целей

(в том числе, при интоксикации, вызванной противоопухолевыми препаратами) используют синтетическую фолиевую кислоту, хотя сама она неактивна и в организме восстанавливается до тетрагидрофолиевой, являющейся коферментом многих метаболических процессов. В первую очередь катализирует перенос одноуглеродистых фрагментов в синтезе пуринов и пиримидинов, а значит, необходима для образования РНК и ДНК. Ее дефицит нарушает митотическое деление клеток, их созревание и функционирование.

Витамин В12 (цианокобаламин). Комплексное соединение, имеющее в основе цикл коррина и содержащее координационно связаный ион кобальта. В тканях животных не синтезируется. Источниками витамина В12 служат различные виды мяса, рыба, яйца, молоко, сыр, но он полностью отсутствует в растительной пище. Витамин всасывается слизистой желудка только в присутствии секретируемого (эндогенного) гликопротеина, так называемого внутреннего фактора. Назначение этого мукопротеида заключается в связывании цианокобаламина и, тем самым, в защите его от деградации. В крови В12 также связывается специальным белком – транскобаламином. Его синтез в природе осуществляется только микроорганизмами. Потребности человека и животных в нем обеспечиваются микрофлорой кишечника, откуда цианокобаламин поступает в органы, накапливаясь в наибольших количествах в почках, печени, стенке кишечника. Суточная потребность в этом витамине составляет 0,003 мг. Витамин В12 в организме превращается в коферментные формы – метилкобаламин и дезоксиаденозилкобаламин. Как кофермент участвует в различных метаболических процессах, включая метаболизм жиров и углеводов и синтез белка. Является фактором роста и стимулятором гемопоэза, оказывает благоприятное влияние на функции печени и нервной системы, активизирует процессы свертывания крови. Очевидна эффективность витамина В12 в нормальных дозах при крайне расстроенных гемопоэтических и иммунологических функциях (нарушение дифференцировки В-клеток, снижение числа плазмочитов, АТ, лейкопения, мегалобластная анемия, рецидивирующая инфекция). Однако отмечается стимулирующее влияние витамина В12 на рост опухоли (в отличие от В1, В2, В6). Одно из основных иммуномодулирующих действий витамина В12 – влияние на обмен нуклеиновых кислот и белков.

Витамин U (S-метилметионин). Содержится в соке капусты, картофеля и других сырых овощах. Суточная доза не определена. Препарат рассматривается как активированная форма метионина. Полагают, что механизм действия связан со стимуляцией заживления

повреждений слизистой оболочки ЖКТ. Это объясняется способностью препарата отдавать свои метильные группы, необходимые для процессов синтеза в организме. Метилируя гистамин, витамин U превращает его в неактивную форму, а это способствует уменьшению желудочной секреции и обуславливает обезболивающий эффект.

Витамин А. Его синтетические аналоги и гомологи относят к ретиноидам – производным ретиноевой кислоты. Биологически активными формами витамина А являются ретинол, ретиналь и сама ретиноевая кислота. Этот витамин содержится в продуктах животного происхождения – рыбьем жире, сливочном масле, яичном желтке, печени некоторых рыб (треска, морской окунь и др.) и морских животных (кит, морж, тюлень). В растительных пищевых продуктах ретинол не встречается. Однако многие из них (морковь, шпинат, салат, петрушка, зеленый лук, щавель, красный перец, черная смородина, черника, крыжовник, персики, абрикосы и др.) содержат каротин, представляющий собой провитамин А, из которого в организме образуется ретинол. Витамин А регулирует процессы ороговения, образование и выделение сала в коже (секрет сальных желез), необходим для нормального роста волос, поддержания иммунитета, участвует в противоопухолевой защите организма.

Витамин D. В настоящее время называют два жирорастворимых, близких по химическому строению и действию вещества – эргокальциферол (витамин D2) и колекальциферол (витамин D3). Основное свойство этих соединений – способность предупреждать и лечить рахит, в связи с чем их иногда называют противорахитическими витаминами. Витамин D2 в небольшом количестве содержится в пищевых продуктах: яичном желтке, сливочном масле, сыре, молоке, икре, жирных сортах рыбы (угорь, лосось, макрель, сардины), устрицах, печени трески, говяжьей печени, хлебе из зерен крупного помола. Витамин D3 образуется в коже человека под воздействием солнечных лучей. За 25 минут пребывания на солнце организм синтезирует до 2000 МЕ витамина D. Более того, в этом случае невозможно «превысить дозу». По биологической активности витамины D2 и D3 практически не различаются, поскольку в организме оба, вероятно, превращаются в кальцитриол – активный метаболит витамина D. Считается, что нужно потреблять ежедневно 50 – 200 мг витамина D, а после 50-ти лет дозу необходимо удвоить (1 мг витамина D равен 40 МЕ).

Основным свойством витамина D является его участие в метаболизме кальция. В настоящее время витамин рассматривают не только как витамин, но и как гормон, регулирующий вместе с гормоном

паращитовидной железы концентрацию ионов кальция в плазме крови, в том числе всасывание кальция в пищеварительном тракте, отложение его в костях, препятствуя резорбции из костной ткани. Витамин D регулирует также содержание фосфора в организме. Применяют его для профилактики и лечения рахита и заболеваний костей, вызванных нарушениями обмена кальция (остеомалация и некоторые формы остеопороза). В последнее время доказано иммуностропное действие витамина D. Терапия высокими дозами витамина D эффективна в предотвращении активации латентных форм туберкулеза и для профилактики рака.

Анаболические гормоны. Эта группа препаратов активно действует на клетку (в том числе и на клетки иммунной системы), так как активно способствует биосинтезу продуктов обмена (белков, жиров, углеводов). Анаболическое действие оказывают некоторые стероидные и нестероидные соединения.

Из стероидных веществ анаболической активностью обладают препараты мужских половых гормонов. Специально синтезированные препараты на основе мужских половых гормонов – метандиенон (метандростенолон) и нандролон (феноболин, ретаболил) – практически не обладают андрогенной активностью. Наиболее характерное свойство веществ этой группы – их способность стимулировать синтез белка в организме и вызывать уменьшение выведения азота (положительный азотистый баланс). Снижается также выделение необходимых для синтеза белков калия, серы и фосфора. Клинически действие стероидных анаболиков проявляется в повышении аппетита, улучшении работоспособности, общего состояния больных, увеличении массы тела. Для достижения выраженного эффекта одновременно с анаболическими препаратами больные должны получать с пищей адекватные количества белков, жиров, углеводов, витаминов и минеральных веществ.

Левокарнитин (элькар, карнитен, карнифит) – является кофактором метаболических процессов, обеспечивающих поддержание активности КоА. Оказывает анаболическое действие, снижает основной обмен, замедляет распад белковых и углеводных молекул. Способствует проникновению через мембраны митохондрий и расщеплению длинноцепочечных жирных кислот (пальмитиновой и др.) с образованием ацетил-КоА (необходим для обеспечения активности пируваткарбоксылазы в процессе глюконеогенеза, образования кетонных тел, синтеза холина и его эфиров, окислительного фосфорилирования и образования АТФ). Оказывает жиромобилизующее действие,

обусловленное наличием трех лабильных метильных групп. Конкурендно вытесняя глюкозу, включает жирнокислотный метаболический шунт, активность которого не лимитирована кислородом (в отличие от аэробного гликолиза), поэтому эффективен при острой гипоксии мозга и других критических состояниях. Вызывает незначительное угнетение ЦНС, повышает секрецию и ферментативную активность пищеварительных соков (желудочного и кишечного), улучшает усвоение пищи. Снижает избыточную массу тела и уменьшает содержание жира в мускулатуре. Увеличивает запасы гликогена в печени и мышцах, способствует более экономному его использованию. Повышает порог резистентности к физической нагрузке, приводит к ликвидации посленагрузочного ацидоза и, как следствие, восстановлению работоспособности после длительных истощающих физических нагрузок.

Естественные метаболиты. К этой группе относят препараты предшественников пуриновых или пиримидиновых оснований, либо продукты частичного гидролиза нуклеиновых кислот.

Инозин (рибоксин, рибозин). Нуклеозид – предшественник АТФ. Субстратно стимулирует синтез адениновых нуклеотидов, повышает активность некоторых ферментов цикла Кребса. Принимает непосредственное участие в обмене глюкозы и способствует активизации обмена при гипоксии и при отсутствии АТФ. Стимулирует окислительно-восстановительные процессы. Интенсифицирует метаболизм пировиноградной кислоты, нормализует процесс тканевого дыхания, способствует повышению активности ксантиндегидрогеназы. Оказывает положительное влияние на обменные процессы в миокарде, повышает его энергетический баланс, улучшает коронарное кровообращение, снижает агрегацию тромбоцитов, активирует регенерацию тканей.

Калия оротат (1,2,3,6-Тетрагидро-2,6-диоксо-4-пиримидинкарбоновая кислота) обеспечивает синтез пиримидиновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот, участвующих в образовании белковых молекул.

Кальция глицерофосфат восстанавливает уровень кальция в организме, стимулирует анаболические процессы.

Метионин – незаменимая аминокислота, регулирующая азотистый баланс. Содержит подвижную метильную группу и участвует в процессах метилирования, обеспечивающих синтез холина, адреналина, креатина и других биологически важных соединений, обезвреживание токсичных продуктов, образование фосфолипидов. Тормозит

отложение в печени нейтрального жира, оказывает липотропный эффект (удаление из печени избытка жира). Модулирует эффект гормонов и витаминов (В12, аскорбиновой и фолиевой кислот).

Адеметионин (гептрал) – биологическое вещество, входящее в состав всех тканей и жидких сред организма. Его молекула включена в большинство биологических реакций, в том числе как донор метиловой группы – в процесс метилирования в составе липидного слоя клеточной мембраны (трансметилирование); как предшественник эндогенных тиоловых соединений – цистеина, таурина, глутатиона, коэнзима А (транссульфурирование); как предшественник полиаминов – путресцина, стимулирующего регенерацию клеток, пролиферацию гепатоцитов, спермидина, спермина, входящих в структуру рибосом (аминопропилирование). Гептрал включается в биохимические процессы организма, одновременно активизируя действие выработки эндогенного адеметионина. Восполняет дефицит адеметионина и стимулирует его выработку в организме, в первую очередь в печени и мозге. Повышает содержание глутамина в печени, цистеина и таурина в плазме, снижает содержание метионина в сыворотке крови, нормализуя метаболические реакции в печени. После декарбок্সилирования участвует в процессах аминопропилирования как предшественник полиаминов – путресцина (стимулятор регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов), спермидина и спермина, входящих в структуру рибосом.

Глутаминовая кислота – заменимая аминокислота поступает в организм с пищей, а также синтезируется в организме при переаминировании в процессе катаболизма белков. Участвует в белковом и углеводном обмене, стимулирует окислительные процессы, препятствует снижению окислительно-восстановительного потенциала, повышает устойчивость организма к гипоксии. Принимает в норму обмен веществ, изменяя функциональное состояние нервной и эндокринной систем. Принимает участие в синтезе других аминокислот, ацетилхолина, АТФ, способствует переносу ионов калия, улучшает деятельность скелетной мускулатуры (является одним из компонентов миофибрилл). Оказывает дезинтоксикационное действие, способствует обезвреживанию и выведению из организма аммиака. Нормализует процессы гликолиза в тканях, оказывает гепатопротекторное действие, угнетает секреторную функцию желудка.

Таурин (дибикор, тауфон) – аминокислота, образующаяся в организме в процессе превращения цистеина. Играет большую роль в липидном обмене, способствует нормализации функции клеточных

мембран, оптимизации энергетических и обменных процессов, сохранению электролитного состава цитоплазмы (за счет накопления ионов калия и кальция), входит в состав парных желчных кислот (таурохолевой, тауродезоксихолевой), способствующих эмульгированию жиров в кишечнике. В головном мозге выполняет функцию нейромедиатора, тормозящего синаптическую передачу, обладает противосудорожной и кардиотонической активностью. Вызывает нормализацию метаболизма глазных тканей при заболеваниях дистрофического характера.

Глутоксим играет важную роль в регуляции метаболических процессов в клетках и тканях. Он оказывает селективное воздействие на сульфгидрильные группы поверхностно-клеточных и растворимых рецепторов, что приводит к восстановлению их функционально активной конформации, чувствительности к регуляторным и транспортным молекулам пептидной природы, определяет иммуномодулирующий и цитотропные эффекты препарата. Глутоксим способствует реализации действия регуляторных молекул пептидной природы на нормальные (регуляция метаболических процессов) и трансформированные (индукция апоптоза) клетки, стимулирует каскадные механизмы фосфатной модификации ключевых белков сигналпередающих систем; инициацию действия системы цитокинов, в том числе ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, TNF, ИФН, эритропоэтина.

Средства, устраняющие продукты метаболизма в клетке

В эту группу препаратов входят средства способствующие утилизации продуктов метаболизма клетки, антиоксиданты и стабилизаторы мембран.

Средства, способствующие утилизации продуктов метаболизма клетки.

Витамин В15 (пангамовая кислота). Так как витамин В15 широко представлен в семенах растений, в связи с этим он и получил свое название – пангамовая кислота (от греч. pan – всюду и gamu – семя). Наибольшее содержание пангамовой кислоты обнаружено в семенах злаковых растений и в ядрах косточковых плодов, а также в большом количестве содержится в печени, почках, яичном желтке, икре рыб, горохе, рисе, дрожжах, отрубях. Суточная потребность 2 мг в сутки. Пангамовая кислота активирует окислительные процессы, уменьшает явления гипоксии, оказывает детоксицирующее действие, улучшает липидный обмен, участвует в образовании холина, увеличивает содержание гликогена и креатинфосфата в мышцах, является донором метильных групп.

Глицин (аминоуксусная кислота) обладает глицин- и ГАМК-эргическим, $\alpha 1$ -адреноблолирующим, антиоксидантным, антитоксическим действием; регулирует деятельность глутаматных (NMDA) рецепторов, за счет чего препарат является регулятором обмена веществ.

Милдронат – аналог γ -бутиробетанина, подавляет γ -бутиробетанингидроксилазу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот – производных ацилкарнитина и ацилкоэнзима А. В условиях ишемии восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ, одновременно с этим активизирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется γ -бутиробетанин, обладающий вазодилатирующими свойствами.

Натрия тиосульфат оказывает дезинтоксикационное, противовоспалительное, десенсибилизирующее действие.

Унитиол способствует дезинтоксикационному действию. Увеличивает выведение некоторых катионов (особенно Cu^{2+} и Zn^{2+}) из металлосодержащих ферментов клеток. Активные сульфгидрильные группы восстанавливают функции ферментных систем организма.

Аллопуринол-Эгис – средство, нарушающее синтез мочевой кислоты. Является структурным аналогом гипоксантина. Ингибирует фермент ксантинооксидазу, который участвует в превращении гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту. Этим обусловлено уменьшение концентрации мочевой кислоты и ее солей в жидких средах организма и моче, что способствует растворению имеющихся уратных отложений и предотвращает их образование в тканях и почках. При приеме аллопуринола повышается выделение с мочой гипоксантина и ксантина.

Биотрансформация токсических веществ – один из важнейших путей естественной детоксикации организма. При этом может произойти повышение активности индукции ферментов, главным образом в микросомах печени, ответственных за метаболизм токсичных соединений, или снижение активности этих метаболитов (ингибирование), влекущее за собой замедление метаболизма. В клинической практике используются препараты – индукторы или ингибиторы ферментов, влияющие на биотрансформацию ксенобиотиков с целью снижения их токсического действия. В настоящее время известно более двухсот веществ, способных влиять на активность микросомальных ферментов

(цитохром Р-450). Наиболее изученными индукторами являются барбитураты, в частности, фенобарбитал, или бензонал и специальный препарат – зиксорин. Под влиянием этих препаратов в митохондриях печени увеличиваются уровень и активность цитохрома Р-450, что обусловлено стимуляцией процессов их синтеза. Лечебное действие проявляется не сразу, а спустя 1,5–2 суток. В качестве ингибиторов ферментативной активности предложены ниаламид (ингибитор моноаминоксидазы), левомецетин, тетурам и т.д. Однако их клиническое применение показано только при отравлении.

Антиоксиданты

Протекающие в организме процессы биологического окисления состоят из последовательных реакций дегидрирования, при которых атомы водорода переходят от субстрата (жирные кислоты, углеводы) к акцептору. Кислород вовлекается в тканевое дыхание в завершающей цитохромоксидной реакции, соединяясь с акцептированными атомами водорода. Биологическое окисление структурно организовано в клетке, строго регулируется, ступенчато освобождает макроэрги и в конечной стадии образует нетоксичные продукты (H_2O и CO_2). Наряду с биологическим окислением в организме могут происходить реакции прямого присоединения кислорода к субстрату – аутоокисление. Обычно они начинаются с образования частиц с неспаренным электроном – свободными радикалами, образуя промежуточные соединения – перекиси. Соответственно, эти процессы называют свободнорадикальным или перекисным окислением. Свободнорадикальное окисление развивается как цепной лавинообразный процесс, вовлекающий все новые молекулы субстрата. Усиление свободнорадикального окисления в организме наблюдается при многих заболеваниях.

Общими признаками являются: повышение гидрофильности мембран и, как следствие, увеличение их проницаемости; разобщение дыхания и фосфорилирования; нарушение связи фосфолипидов со структурными и рецепторными белками клеточных мембран; повреждение нуклеиновых кислот и инактивация ферментов; лизис мембран лизосом, сопровождающийся выходом из них фосфолипаз и других гидролитических ферментов, способных вызвать аутолиз клетки.

Свободнорадикальные механизмы угнетают клеточный и гуморальный иммунитет. Развитие этого окисления может быть прекращено ингибиторами, восстанавливающими свободные радикалы в стабильную молекулярную форму, не способную продолжать цепь аутоокисления.

Лекарственное влияние реализуется либо непосредственным связыванием свободных радикалов – так действуют прямые антиоксиданты, либо через активацию антиоксидантной системы организма – группа не прямых антиоксидантов. Можно выделить основные принципы их применения.

1. Приоритетное использование природных биоантиоксидантов, полностью лишенных побочных эффектов.

2. Учет алиментарного фактора. В зимне-весенний период обязательно назначение прямых антиоксидантов, летом и осенью при высоком содержании в рационе овощей и фруктов предпочтительны антиоксиданты непрямого действия.

3. Комбинированное применение. Процессы свободнорадикального окисления могут развиваться как в липидной, так и в водной фазе клеточных и неклеточных структур. Соответственно, необходимо одновременное введение липидорастворимых и гидрофильных антиоксидантов.

4. Адекватный выбор дозировки препаратов. Дозирование антиоксидантов должно базироваться на учете не только массы тела, но и возраста человека, характера его питания.

5. Достаточно продолжительный курс фармакопрофилактики или фармакотерапии, который определяется длительностью воздействия фактора или ситуации, способствующих усилению свободнорадикального окисления (от 1–2 недель до 2–3 месяцев).

Классическим антиоксидантом является **витамин Е**. Под этим названием известен ряд соединений (токоферолов), близких по химической природе и биологическому действию. Наиболее активен из них α -токоферол. Токоферолы содержатся в зеленых частях растений, особенно в молодых ростках злаков, также богаты ими растительные масла (подсолнечное, хлопковое, кукурузное, арахисовое, соевое, облепиховое). Некоторое количество их содержится в мясе, жире, яйцах, молоке. Потребность в витамине Е составляет 8–10 МЕ для взрослых и от 3–7 МЕ для детей (в зависимости от возраста). Витамин Е является эндогенным противooksидлительным фактором (антиоксидантом), тормозящим перекисное окисление липидов клеточных мембран. Участвует в биосинтезе белков, в тканевом дыхании, пролиферации клеток и других важнейших процессах.

Высокой антиоксидантной активностью обладают **дибунол и пробукол** – препараты с широким спектром биологических свойств. В зависимости от дозы они способны подавлять биосинтез белка за счет включения торможения аминокислот и ингибирования синтеза

РНК, повышать активность оксигеназ печени, стимулируя биотрансформации многих соединений, ускорять регенерацию тканей, интенсифицируя вступление клеток в фазу синтеза ДНК и повышая активность РНК-полимераз.

Многие **биофлавоноиды (витамин Р)** имеют выраженные антиоксидантные свойства за счет прямого антирадикального действия. Это растительные биофлавоноиды, представляющие собой группу биологически активных веществ (рутин, катехины, кверцетин, цитрин, гесперидин, эриодиктиол, цианидин). Всего известно около 150 биофлавоноидов, обладающих сходными биологическими действиями. Витамин Р находится обычно в тех же растительных продуктах, в которых встречается и аскорбиновая кислота. Особенно много его содержится в цитрусовых, черной смородине, плодах шиповника, щавеле, зеленом чае, салате. Его присутствие немного меньше в гречихе, белой оболочке под кожурой цитрусовых, в помидорах, винограде, капусте, петрушке, сливах, яблоках, ягодах. Данный витамин не вырабатывается нашим организмом и поэтому должен быть включен в ежедневный рацион питания. Суточная потребность взрослого человека в рутине – 30 мг, кверцетине – 15, гесперидине – 100 мг. Витамин Р – эффективный антиоксидант, способный восстанавливать клеточную структуру, в основе действия которого лежит свойство перехватывать свободные радикалы кислорода и обезвреживать их. Являясь мощными природными антиоксидантами, биофлавоноиды предохраняют клетки нашего организма от разрушительного воздействия свободных радикалов, предотвращая старение организма, нарушения иммунитета, возникновение различных заболеваний. Традиционно считается, что биофлавоноиды обладают капилляроукрепляющим свойством: нормализуют и поддерживают структуру, эластичность, функцию и проницаемость кровеносных сосудов, предупреждают их склеротическое поражение, снижают проницаемость стенок сосудов, препятствуют выработке гистамина и серотонина.

Существенный интерес вызывает и их способность оказывать берегающий эффект в отношении **аскорбиновой кислоты**.

Прямое антирадикальное действие оказывает **эмоксипин**. Он эффективен при быстром и чрезмерном нарастании свободнорадикальных процессов, например при острой лучевой болезни, при воздействии света высокой интенсивности (ретинопротекторное действие) и т.д. Побочных эффектов обычно не дает.

Глутатион – глутамилцистеинглицин как трипептид при приеме внутрь гидролизуется на составляющие аминокислоты.

Предшественниками глутатиона являются метионин и глутаминовая кислота. В последние годы вместо метионина используется его более активная форма – метилметионинсульфоний. Все указанные соединения проявляют антиоксидантное действие и оказывают нормализующий эффект в отношении показателей липидного обмена.

Стабилизаторы мембран

Тиоктовая кислота (берлитион, липоевая кислота, α -липоевая кислота, октолипен, тиоктацид, тиогамма) – эндогенный антиоксидант (связывает свободные радикалы), в организме образуется при окислительном декарбоксилировании α -кетокислот. В качестве коэнзима митохондриальных мультиферментных комплексов участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α -кетокислот. Способствует снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению гликогена в печени, а также преодолению инсулинорезистентности. По характеру биохимического действия препарат близок к витаминам группы В. Участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, стимулирует обмен холестерина, улучшает функцию печени. Оказывает гепатопротекторное, гипополипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие. Улучшает трофику нейронов. Использование трометамоловой соли тиоктовой кислоты в растворах для внутривенного введения (имеющей нейтральную реакцию) позволяет уменьшить выраженность побочных реакций.

Эссенциале – эссенциальные фосфолипиды, представляют собой высокоочищенную фракцию фосфатидилхолина. По своей химической структуре подобны эндогенным мембранным фосфолипидам, превосходя их по своим функциональным свойствам за счет высокого содержания в них полиненасыщенных жирных кислот, особенно липоевой кислоты. Фосфолипиды являются основными структурными элементами клеточных мембран и органелл. Они принимают участие в дифференциации, размножении и регенерации клеток. Функциональное значение основывается на их амфифильных свойствах, которые позволяют регулировать проницаемость клеточной оболочки. Улучшают функцию мембран, в частности ионный обмен, процесс внутриклеточного дыхания, биологического окисления, влияют на связывание ферментов внутриклеточного дыхания в митохондриях, а также на процесс окислительного фосфорилирования в энергетическом обмене клеток. В физиологических условиях синтез фосфолипидов удовлетворяет нормальные потребности гепатоцитов, которые

содержат достаточное количество фосфолипидов. Эссенциале является универсальным стабилизатором мембран. Известно, что при заболеваниях печени нарушается структура клеточных мембран, функция ферментных систем и биосинтез фосфолипидов, дефицит которых приводит к изменению функции клеточной мембраны. Эссенциале Форте устраняет указанные нарушения, способствует регенерации клеточных мембран, реактивирует мембраносвязанные ферментные системы и рецепторы, повышает детоксикационную способность печени и таким образом нормализует ее функцию. Кроме того, эссенциале представляют как индуктор иммуномодулирующих свойств эритроцитов, так как эритроциты, обработанные эссенциале, стимулируют развитие иммунного ответа на Т-зависимые АГ, но не влияют на выраженность иммунного ответа, индуцированного Т-независимыми АГ.

Целесообразно применение и других стабилизаторов мембран – ксидифона, димефосфона. Ксидифон – мембраностабилизирующий препарат, обладающий способностью “включаться” в структуры липидного слоя мембран, способствуя образованию фосфолипидов, менее проницаемых для биологически активных веществ (75–100 мг/кг веса в сутки, в зависимости от возраста – в виде 2 % раствора 3 раза в день в течение месяца). Полиненасыщенные фосфолипиды, внедряясь в наружный слой мембраны, оказывает влияние на содержание ненасыщенных жирнокислотных радикалов, обладают антиоксидантными свойствами и могут оказывать влияние на структуру мембраны за счёт снижения интенсивности постоянно протекающих процессов перекисного окисления липидов мембраны.

К активным стимуляторам метаболизма клетки относится и большие группы препаратов с непонятным пока механизмом действия. Однако эти лекарственные средства достаточно часто в больших количествах применяются в медицине. Нередко за этим нет никакой доказательной базы. Прежде всего применяемые для улучшения регенерации безбелковые препараты, получаемые из крови крупного рогатого скота, **солкосерил и актовегин**. Их используют в виде мази, желе или геля (местно) для улучшения обменных процессов и ускорения регенерации при язвенно-некротических процессах, ожогах, травмах.

В неврологии и травматологии широко используются тканеспецифические стимуляторы регенерации – **церебролизин и румалон** (при дистрофии хряща и длительно незаживающих переломах).

Глава 9. Основы иммунотерапии при реабилитации



Актуальность проблемы восстановления иммунологических нарушений с помощью иммунокорректирующих препаратов в настоящее время несомненна и не требует обоснования. Однако при всей очевидности использование иммуностропных средств в комплексном лечении больных, их применение представляет собой сложную задачу и в настоящее время разработано недостаточно. Нет даже единого названия данного раздела терапии. В разное время этот вид терапии назывался по-разному: иммуномодулирующая, иммунокорректирующая, иммуноактивная, иммуностропная. Действительно, не всегда понятно, каким образом иммуномодулирующие препараты вызывают эффект возвращения из любого положения (угнетения, стимуляции) к нормальному уровню функционирования, при котором звенья иммунной системы не меняются или колеблются в нормальных пределах.

Иммунная система – это мощная эшелонированная многокомпонентная система, которую сложно вывести из равновесия, и поэтому при незначительных сбоях работы иммунитета самое главное – «не мешать» иммунной системе, она сама восстановится. Тем не менее с современных позиций варианты **иммунотерапии** представлены на рисунке (рис. 17).



Рис. 17. Варианты иммунотерапии

Обычно считается, что именно назначение иммуноактивных препаратов – это и есть работа клинического иммунолога. Действительно, иммунотерапия в клинической иммунологии – сложный лечебный процесс, направленный на восстановление нормального функционирования иммунной системы и достижение полноценной клинико-иммунологической ремиссии, вплоть до полного выздоровления. При применении иммуноактивных препаратов следует соблюдать следующие правила:

1. Опирайтесь на достоверный клинический диагноз и определять степень иммунной патологии на основании клинических признаков иммунной недостаточности, данных лабораторных иммунологических обследований с обязательным учетом сопутствующих соматических заболеваний. Обязательно оценивать характер иммунных нарушений у больных, определять степень выраженности иммунных расстройств. **Определить иммунологический диагноз.**

2. Индивидуально подбирать иммунотропные препараты в зависимости от степени иммунных нарушений и их длительности. При необходимости провести топическую диагностику иммунных нарушений. Т.е. необходим **индивидуальный подход к назначаемой терапии.**

3. Назначать иммуноактивную терапию с первых дней заболевания (вместе с этиотропными средствами). Т.е. речь идет о **раннем назначении препаратов.**

4. В случаях, когда обнаружены лишь изменения отдельных лабораторных показателей, но нет клинических признаков иммунной недостаточности, от введения иммуноактивных препаратов следует воздержаться. Применение иммуноактивной терапии показано **только при болезни.**

5. Применять иммуноактивные препараты целесообразно **на фоне иммунологического мониторинга**, который следует проводить вне зависимости от выявленных или исходных изменений в иммунной системе.

6. Помнить, что многие традиционные лекарственные вещества обладают иммунотропным эффектом, а также учитывать побочные реакции как различных препаратов на иммунную систему, так и иммуноактивных препаратов на другие органы и системы. Т.е. **необходимо прогнозировать взаимодействие препаратов.**

7. Учитывать возраст, биоритмы больного и другие особенности. Препарат полностью реализует свои эффекты только **в оптимальной дозе в определенное время.**

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Заместительная терапия длительное время успешно применяется в клинической практике в виде введения специфических АТ и сывороток, иммуноглобулинов и свежезамороженной плазмы. В последние годы, в связи с развитием биотехнологий и получением большого количества цитокинов к заместительной терапии можно отнести и коррекцию нарушений иммунной системы с помощью этих агентов.

Иммуноглобулины

Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) содержат в своем составе широкий спектр антител, направленных против наиболее часто встречающихся патогенов, а также блокирующих антител. В настоящий момент в РФ зарегистрировано 13 лекарственных препаратов ВВИГ: все они представляют собой готовые растворы для внутривенного введения. Десять препаратов 5% (предыдущее поколение) и только три (привиджен, гамунекс-С, октагам) содержат 10% раствор нормального иммуноглобулина (Ig) человека.

Заместительная терапия показана при заболеваниях, вызываемых недостаточной продукцией Ig. В период реабилитации их применение необходимо при тяжелом вторичном иммунодефиците с нарушениями гуморально-эффекторного звена иммунитета и/или при аутовоспалительном синдроме.

Учитывая естественное происхождение ВВИГ, они являются достаточно безопасными с точки зрения применения. Побочные эффекты достаточно редкие и, как правило, легкой степени тяжести.

Цитокиноterapia

В настоящее время, используя последние достижения молекулярной биологии, биохимии, иммунологии, генной инженерии, были созданы новые эффективные лекарственные средства – рекомбинантные препараты. В клинической практике существуют три основных направления использования цитокинов:

1. цитокиновая иммунотерапия, при которой цитокины выступают в роли лекарственных средств – заместительная терапия, в том числе, и при реабилитации иммунной системы;
2. антицитокиновая терапия, направленная на блокирование биологического действия или удаление избытка цитокинов из организма – таргетная терапия (см. ниже);

3. цитокиновая генотерапия, применяемая с целью усиления противоопухолевого иммунитета, коррекции дефектов в системе цитокинов и их рецепторов, клеточно-тканевая терапия (см. ниже).

Разработка доступных методов оценки многих цитокинов позволила сформулировать понятие об иммуноцитокиновом статусе и определить круг иммунопатологии, при которой существенно нарушена их продукция и рецепция.

Интерфероны. Основная группа активно применяемых цитокинов – это биологически активные белки, которые синтезируются клеткой в процессе защитной реакции (табл. 40). Они секретируются во внеклеточную жидкость и через рецепторы действуют на другие клетки, повышая устойчивость к внутриклеточным микроорганизмам, в первую очередь, к вирусам. По структуре и биологическим свойствам ИФН подразделяются на три вида: ИФН- α , ИФН- β и ИФН- γ .

Препараты ИФН- α применяются в первую очередь при вирусных инфекциях. При любой вирусной инфекции необходимо местное применение ИФН- α , это определяется «физиологической целесообразностью» и идентичностью данных препаратов. Однако срок применения должен быть ограничен 3 днями от начала заболевания в связи с дальнейшим иммуносупрессивным действием интерферонов (эффект истощения). В период иммунореабилитации их применение обосновано в постоперационный период, например, при папилломатозе гортани и других инфекций, связанных с ВПЧ.

Иммунорегулятором цитокином является **рекомбинантный человеческий ИФН- γ (ингарон)**. Он выпускается в двух лекарственных формах – лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения флаконы (100000 и 500000 МЕ) и лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения (100000 МЕ). Этот препарат может быть использован для лечения недостаточности клеточно-эффекторного звена иммунитета. При вирусной инфекции ИФН- γ может индуцировать апоптоз, регулируя Fas-лиганд для устранения вирусинфицированных клеток. Кроме того, ИФН- γ усиливает экспрессию ИФН I типа, может индуцировать экспрессию провоспалительных цитокинов и хемокинов эндотелиальными, эпителиальными клетками и фибробластами для привлечения макрофагов, нейтрофилов и T-клеток в места инфицирования. ИФН- γ играет основную роль в передаче противовирусных сигналов от врожденного до адаптивного иммунного ответа с целью активации противовирусного иммунитета хозяина.

Таблица 40

Интерфероны и их препараты

Препараты (торговые названия)	Фармакологическое действие
Альфа-интерфероны	
Альтевир, альфарона, ви-ферон, роферон-а, ин-трон-а, реальдирон, ре-аферон-ес, интераль, аль-тевир, виферон, гриппфе-рон и др.	Препятствуют вирусному инфицированию клеток, изменяют свойства клеточной мембраны, предотвращает адгезию и проникновение вируса внутрь клетки. Иницирует синтез ряда специфических ферментов, нарушает синтез вирусной РНК и белков вируса в клетке. Изменяют цитоскелет мембраны клетки, метаболизм, предотвращая пролиферацию опухолевых (особенно) клеток. Оказывают модулирующее влияние на синтез некоторых онкогенов, приводящее к нормализации неопластической трансформации клеток и ингибированию опухолевого роста. Стимулируют процесс презентации антигена иммунокомпетентным клеткам, модулируют активность киллеров, участвующих в противовирусном иммунитете
Альфа-интерфероны пролонгированного действия	
Пегасис, пегиитрон аль-герон	Препараты образуются путем присоединения к молекуле интерферона альфа полимерной структуры — полиэтиленгликоля (ПЭГ), за счет чего обеспечивается пролонгированное действие препарата, аналогичное альфа-интерферонам
Бета-интерфероны	
Аванекс, ребиф, тебериф, бетаферон, ронбетал, инфибета	Обладают противовирусным, антипролиферативным и противовоспалительным действием. При рассеянном склерозе стимулируют противовоспалительные цитокины, тормозят пролиферацию лейкоцитов с нарушением презентации аутоантигенов, снижают темпы миграции лейкоцитов через ГЭБ. Является антагонистами интерферона-гамма, повышают супрессорную активность мононуклеарных клеток и снижают устойчивость Т-лимфоцитов к апоптозу, вызывая гибель аутореактивных клонов
Гамма-интерферон	
Ингарон	Провоспалительный цитокин, вырабатываемый Th1, ЦТЛ, НК-клетками, антиген презентующими клетками. Активирует макрофаги, нейтрофилы, НК-клетки, ЦТЛ. Повышает экспрессию МНС I и II. Ингибирует В-клеточный ответ, ИЛ-4, подавляет продукцию IgE и экспрессию CD23-антигена, активирует продукцию IgG. Является индуктором апоптоза дифференцированных В-клеток, дающих начало аутореактивным клонам, и активирует клеточный иммунный ответ. Отменяет супрессивный эффект ИЛ-4 на ИЛ-2-зависимую пролиферацию киллеров. Блокирует синтез β -TGF, предотвращая фиброз легких и печени. Активирует продукцию белков острой фазы воспаления, усиливает экспрессию генов C2 и C4 компонентов системы комплемента. Блокирует репликацию вирусных ДНК и РНК. Потенцирует активность интерферонов I типа

Ингарон эффективно стимулирует клетки мукозального иммунитета, обладает иммуностимулирующим и противовирусным действием. При недостаточности клеточно-эффекторного звена иммунитета средней и тяжелой степени применяется инъекционная форма ингарона.

Другие цитокины начали массово внедряться в медицинскую практику с 90-х годов прошлого столетия.

Препараты, приготовленные на основе цитокинов, являются основными препаратами для коррекции иммунных нарушений, развивающихся при инфекционных и онкологических заболеваниях, профилактики осложнений при радио- и химиотерапии онкологических больных (табл. 41).

Таблица 41

Цитокины и их препараты

Препараты (торговые названия)	Фармакологическое действие
Интерлейкин-1 бета	
Беталейкин	Стимулирует лейкопоз, обусловлен применением цитостатиков или воздействием ионизирующего излучения. Индуцирует выработку колониестимулирующих факторов, усиливает пролиферацию и дифференцировку клеток различных ростков кроветворения. Оказывает также иммуностимулирующее действие (увеличивает функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов)
Интерлейкин-2	
Ронколейкин, пролейкин	Воздействует на Т-лимфоциты, усиливая их пролиферацию и последующий синтез ИЛ-2. Направленно влияет на рост, дифференцировку и активацию Т-и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, дендритных клеток. Усиливает активность NK-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов; вызывает образование LAK-клеток и активирует опухолинфильтрирующие клетки
Фактор некроза опухоли альфа 1	
Рефнот	Прямое противоопухолевое действие: цитотоксическое или цитостатическое действие, геморрагический некроз опухолей, блокирование ангиогенеза
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ)	
Лейкомакс, неостим	Регулирует гемопоэз и активирует созревание (пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников) миелоидных и лимфоидных клеток (гранулоцитов, моноцитов/макрофагов, Т-лимфоцитов)
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ)	
Лейкостим граноцит лонквекс	Стимулирует клетки-предшественники нейтрофильного ростка костного мозга, вызывает заметное увеличение количества нейтрофилов в периферической крови. Способен стимулировать пролиферацию эндотелиальных клеток человека
Неуластим, экстимия	Пэгелированный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
Эритропоэтин	
Аэприн, бинокрит, эпомакс, эпокрин, рекормон, эпостим, эритро-стим, эпоратио,	Стимулирует митоз и дифференциацию эритроидных клеток-предшественников. Увеличивает число эритроцитов, ретикулоцитов, содержание гемоглобина, улучшает кровоснабжение тканей
Тромбопоэтин	
Револейд	Принимает участие в регуляции мегакариопоэза и выработке тромбоцитов

Также к этой группе относятся цитокины тромбопоэза и эритропоэза. Первые активно участвуют в формировании мукозального иммунитета, вторые в предотвращении формирования нарушений функций органов и систем и развития полиорганной недостаточности.

При реабилитации особенно онкологических пациентов важнейшими препаратами являются ронколейкин (интерлейкин 2) и группа колониестимулирующих факторов.

Ронколейкин рекомбинантный интерлейкин-2 человека (rIL-2), который широко используется в комплексных схемах лечения гнойно-воспалительных заболеваний, при бактериальных и вирусных инфекционных болезнях и в онкологии.

Ронколейкин – аналог эндогенного интерлейкина-2. Его получают методами генной инженерии из клеток непатогенных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которых встроены ген человеческого IL-2.

Препарат направленно влияет на рост, дифференцировку и активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, дендритных клеток. От его присутствия зависит развитие цитолитической активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов, снижается апоптоз, повышается синтез иммуноглобулинов плазматитами. rIL-2 увеличивает способность иммунных клеток к синтезу цитокинов.

Расширение спектра лизирующего действия эффекторных клеток обуславливает элиминацию разнообразных патогенных микроорганизмов, инфицированных и малигнизированных клеток, что обеспечивает иммунную защиту, направленную против опухолевых клеток, а также возбудителей вирусной, бактериальной и грибковой инфекции.

Ронколейкин применяют в комплексной терапии иммунодефицитов при острых и хронических инфекционных процессах: для лечения септических состояний различной этиологии, при острых панкреатитах и перитонитах, эндометрите и послеродовом сепсисе, тяжелой пневмонии, других генерализованных и тяжелых локализованных инфекциях, при туберкулезе легких, а также при диссеминированных и местно распространенных формах почечно-клеточного рака. Препарат выпускается в ампулах, 1 мл раствора 1; 0,5 или 0,25 мг rIL-2. Степень очистки от примесных дрожжевых белков – 95%.



Существуют разные способы введения ронколейкина. Фармакопейным является подкожное и внутривенное капельное введение. Имеется опыт применения ингаляционного, перорального, внутривенного и эндолимфатического способов. Внутривенно капельно препарат вводят на 0,9% растворе NaCl (от 250 до 400 мл). На курс назначаются 2-3 инфузии с интервалом в 48-72 ч. Больным с явными признаками иммунодепрессии (абсолютная лимфопения на фоне тяжелого эндотоксикоза) препарат назначается в дозе до 1,0-2,0 мг, а количество инфузий на курс увеличивается до 4-5. Подкожно ронколейкин следует вводить 1 раз в сутки, для усиления эффекта можно разделить одну дозу препарата для введения в несколько точек.

Ронколейкин разрешен к применению у детей с первого дня жизни, в том числе у недоношенных.

Факторы роста клеток костного мозга. Факторы роста миелоидных клеток костного мозга в организме продуцируются различными типами клеток: фибробластами, эндотелиальными клетками, макрофагами, Т-лимфоцитами. В настоящее время производятся генно-инженерными методами:

1. гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) – филграстрим и ленограстрим;
2. гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) – молграмостим.

Показания к применению: лейкопения при патологических состояниях, сопровождающихся нарушением миелоидного кроветворения (в том числе, при СПИДе и других инфекционных заболеваниях, миелодиспластическом синдроме), или на фоне противоопухолевой химиотерапии; первичная профилактика нейтропении и нейтропенической инфекции при высоком риске ее развития после химиотерапии (например, указания на развитие фебрильной нейтропении при проведении первого курса химиотерапии); для уменьшения миелотоксического действия противовирусных препаратов при лечении ЦМВИ у больных СПИДом; восстановления миелоидного кроветворения при трансплантации костного мозга; стимуляция высвобождения клеток предшественников гемопоэза из костного мозга в периферическую кровь для последующего их выделения методом лейкофереза и трансплантации (подготовка к противоопухолевой химиотерапии сверхвысокими дозами).

ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Актуальность проблемы восстановления иммунологических нарушений с помощью препаратов не подвергается сомнению. В настоящее время фармацевтический рынок предлагает огромное количество препаратов, относящихся к иммуномодуляторам – лекарственные препараты, которые в терапевтических дозах восстанавливают нарушенные функции иммунной системы. С позиций воздействия на различные звенья иммунной системы целесообразно разделить иммуностимулирующие препараты согласно группам, представленным на рисунке (рис. 18).

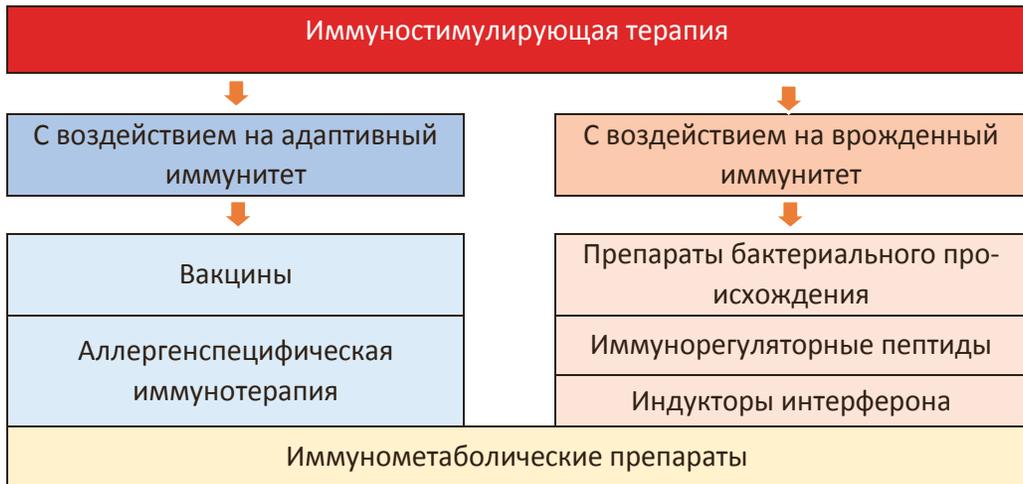


Рис.18. Классификация иммуностимулирующих препаратов

Иммуностимуляторы бактериального происхождения и их синтетические аналоги

Это разновидность бактериальных вакцин, обладающих неспецифическим действием в основном на врожденный иммунитет и гуморальное звено адаптивного иммунитета. По способу получения различают следующие группы препаратов.

Лизаты и антигенные экстракты бактерий. Бактериальные иммуномодуляторы создавались как низкоиммуногенные «вакцины» с целью выработки временного стойкого иммунитета против бактерий. Большое значение в этой связи имеет система местного иммунитета слизистых, особенно синтеза секреторного иммуноглобулина А (sIgA) против компонентов лизата. Антиген-стимулированные клетки с поверхностным IgA попадают с циркулирующей кровью в лимфоидные

органы, например, Пейеровы бляшки. Развитие специфического иммунного ответа происходит при кооперации Т- и В- лимфоцитов, макрофагов или ДК. В дальнейшем специфический sIgA вновь транспортируется на поверхность слизистых, препятствуя инвазии инфекционных агентов, их адсорбции, фагоцитозу и формированию ИК. Кроме того, активация цитотоксических Т-лимфоцитов приводит к уничтожению инфицированных клеток.

Бронхо-Ваксом (отечественный аналог – бронхомунал) содержит лиофилизированные экстракты восьми возбудителей: *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria (Branhamella) catarrhalis*. **Уро-Ваксом**. Активный компонент: лиофилизированный бактериальный лизат 18 штаммов *Escherichia coli*. **Исмиген**. Лизаты бактерий *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae b*, *Neisseria catarrhalis*. **ИРС-19** выпускается в виде спрея для интраназального применения и содержит лизаты 19 наиболее часто встречающихся возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей: *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Gafkya tetragena*, *Neisseria*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella*, *Haemophilus influenzae* и др.. **Имудон**. В состав препарата входят лизаты: *Lactobacillus acidophilus*, *L.fermentum*, *L.helveticus*, *L.lactis*, *Strept. pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus sanglus*, *Staph.aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Corynebacterium pseudodiphtheriae*, *Fusiformis fusiformis*, *Candida albicans*.

Липополисахариды бактерий

Препараты на основе выделенных липополисахаридов, которые образуются в процессе жизнедеятельности микроорганизмов. **Пирогенал**. Препарат, который давно вошел в арсенал средств неспецифической иммуностимулирующей терапии. Он вызывает кратковременную (несколько часов) лейкопению, сменяющуюся лейкоцитозом, и повышает фагоцитарную функцию лейкоцитов. В организации неспецифической защиты против инфекции основное значение пирогенала связано с активацией фагоцитоза.

Применяется в/м, 1 раз в сутки. Инъекции производят через день. Начальная разовая доза – 2,5 мкг. В последующие дни дозу постепенно увеличивают на 2,5–5 мкг. Максимальная разовая доза – 100 мкг. Полный курс – от 10 до 30 инъекций. В случае необходимости курсы инъекций повторяют не менее чем через 2–3 мес.

Фрагменты пептидогликана клеточной стенки и РНК. Действующее начало этих препаратов – фрагменты клеточной стенки бактерий.

Ликопид – действующее вещество – глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) – синтетический аналог структурного фрагмента оболочки (пептидогликана) бактериальных клеток. ГМДП является активатором врожденного и приобретенного иммунитета, усиливает защиту организма от вирусных, бактериальных и грибковых инфекций; оказывает адьювантный эффект в развитии иммунологических реакций. Биологическая активность препарата реализуется посредством связывания ГМДП с внутриклеточным рецепторным белком NOD2, локализованным в цитоплазме фагоцитов (нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки). Препарат стимулирует функциональную (бактерицидную, цитотоксическую) активность фагоцитов, усиливает презентацию ими антигенов, пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, повышает синтез специфических антител, способствует нормализации баланса Th1/Th2-лимфоцитов в сторону преобладания Th1. Фармакологическое действие осуществляется посредством усиления выработки ключевых ИЛ (IL-1, IL-6, IL-12), ФНО- α , γ -интерферона, колониестимулирующих факторов. Препарат повышает активность естественных киллерных клеток. Его применение в комплексной терапии позволяет значительно повысить эффективность антибактериальной, противогрибковой и противовирусной терапии, сократить продолжительность лечения и существенно снизить дозу химиотерапевтических средств.



Провоспалительные цитокины, чей синтез повышает ликопид, являются необходимыми медиаторами эффекторного противовоспалительного ответа. Между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами воспаления существует прямая корреляционная зависимость. Таким образом, ликопид, запуская быструю инициацию воспалительного процесса, активирует естественные механизмы реализации иммунитета. Эти особенности ликопида позволяют эффективно применять его при различных патологиях. Препарат не оказывает токсического действия на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы, не вызывает патологических изменений со стороны внутренних органов.

Иммунорегуляторные пептиды

Тимические иммунорегуляторные пептиды – препараты, представляющие собой комплекс полипептидных фракций, выделенных из вилочковой железы (тимуса), или их синтетические аналоги. Они обладают способностью стимулировать иммунологическую реактивность организма: регулируют количество Т- и В-лимфоцитов, активируют деятельность реакции клеточного иммунитета и процессов регенерации и кроветворения в случаях их угнетения, усиливает фагоцитоз. За счет основного эффекта происходит индукция созревания, ускорение пролиферации и дифференцировки пре-Т-лимфоцитов, активация фагоцитоза. При иммунодефицитных состояниях нормализуют количественные и функциональные показатели Т-системы и ИФН, другие показатели клеточного иммунитета, активируют деятельность продукции лимфокинов. Данные о влиянии на гуморальный иммунитет противоречивы. Существует мнение, что, усиливая проявление иммунных реакций, тимические пептиды снижают образование аутоантител.

Желательно перед назначением препаратов провести подготовку с целью повышения выброса из костного мозга предшественников Т-клеток. Для этого можно рекомендовать стимуляторы лейкопоэза: метилурацил, изопринозин, натрия нуклеинат в течение 10-14 дней.

Тимические иммунорегуляторные пептиды (*тактивин, тималин*) – препараты, представляющие собой комплекс полипептидных фракций, выделенных из вилочковой железы (тимуса) крупного рогатого скота.

Аналоги гормонов тимуса. Тимоген – синтетически полученный дипептид, состоящий из остатков аминокислот – глутамина и триптофана. **Имунофан** – олигопептидный иммуностимулятор аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин. **Гепон** лиофилизат для приготовления раствора для местного и наружного применения, содержащий полипептиды треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамат. **Бестим** Гамма-D-глутамил-триптофан натрия. Повышает антибактериальную и противовирусную резистентность. Фармакологическое действие определяется усилением дифференцировки и пролиферации предшественников Т-лимфоцитов, стимуляцией продукции ИЛ-2, увеличением экспрессии

рецепторов ИЛ-2 и маркеров дифференцировки Т-клеток, восстановлением иммунорегуляторного индекса.

Производные имидазола. Левамизол. Это первый препарат, имитирующий гормональную регуляцию иммунной системы, т.е. модулирование регуляторных Т-клеток. Способность левамизола имитировать тимусный гормон обеспечивается его имидазолподобным воздействием на уровень циклических нуклеотидов в лимфоцитах. **Имиквимод** (алдара, кераворт, вартоцид и пр.) в виде крема показан для местного лечения. Проявляет свое действие за счет увеличения уровня рецептора опиоидного фактора роста (OGFr) и стимуляции врожденной иммунной системы, через Толл-подобные рецепторы 7 (TLR7), за счет чего секретируются IFN- α , IL-6 и TNF- α . Активируются клетки Лангерганса, клетки-киллеры (NK- и ЦТЛ), макрофаги и В-лимфоциты.

Индукторы синтеза интерферонов

Среди иммуномодуляторов особое место занимают индукторы выработки эндогенного ИФН, группа которых разнородна по составу. Выделяют синтетические препараты (*амиксин, циклоферон, полудан, неовир, амплиген*) и природные соединения (*кагоцел, панавир, рогасин*). Клинические испытания показали широкий диапазон их иммуномодулирующей и противовирусной активности. Многие авторы рассматривают эти препараты как противовирусные средства. Индукторы ИФН являются препаратами с комбинированным эффектом – этиотропным, направленным непосредственно на вирус, и иммуномодулирующим, т.е. корригирующим нарушения системы иммунитета. Эти индукторы индуцируют синтез всех иммунологических классов ИФН: α , β и γ в разных пропорциях. Все они хорошо сочетаются друг с другом – рекомбинантными ИФН, иммуномодуляторами и химиотерапевтическими средствами. Комбинированное применение с другими препаратами часто приводит к потенцированию эффектов индукторов ИФН.

Иммунометаболические препараты

Препараты этой группы в основном влияют на пролиферацию клеток иммунной системы и/или стимулируют процессы регенерации. К этой же группе относятся синтетические стимуляторы клеток иммунной системы.

Лекарственные средства, влияющие на пролиферацию клеток это прежде всего препараты дезоксирибонуклеиновой кислоты. Различают препараты нуклеиновых кислот животного (*деринат, ферровир и пр.*) и грибкового происхождения (*нуклеинат натрия*). К этой же группе следует отнести производные пиримидина и пурина (*метилурацил, инозин пранобекс*). Препараты этой группы активизируют процессы клеточного и гуморального иммунитета, оптимизируют воспалительную реакцию и специфический иммунный ответ на бактериальные, грибковые, вирусные АГ, активизируют В-лимфоциты, Т-хелперы, повышают фагоцитоз. Снижают чувствительность клеток к повреждению химиотерапевтическими препаратами и радиотерапией, что сопровождается понижением кардио- и миелотоксического действия у онкологических больных и приводит к повышению стабильности и результативности терапевтического эффекта повторных курсов лечения.

Тканеспецифические стимуляторы процесса регенерации. Представляют собой препараты с разным механизмом работы, объединенные в подгруппы по избирательному действию на ту или другую ткань или систему органов. Средства, восстанавливающие образование форменных элементов крови в костном мозге, относятся к стимуляторам кроветворения. Витамин D и препараты кальция, фосфора и фтора, хондроитин-сульфат (структур), остеогенон и др. обладают способностью усиливать регенеративные процессы в костной ткани.

В эту группу можно отнести и **лонгидазу** (бовгиалуронидаза азоксимер) – представляет собой конъюгат протеолитического фермента гиалуронидаза с высокомолекулярным носителем из группы производных N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина, обладает всем спектром фармакологических свойств препаратов с гиалуронидазной активностью. Специфическим субстратом гиалуронидазы являются мукополисахариды – гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат), которые составляют основу межклеточного матрикса соединительной ткани. Благодаря своей ферментативной активности гиалуронидаза способна расщеплять гликозаминогликаны, а также их олигосахаридные производные. Разрушение



данных молекул препятствует образованию коллагеновых волокон. В результате гидролиза (деполимеризации) уменьшается вязкость гликозаминогликанов, способность связывать воду и ионы металлов. Как следствие, увеличивается проницаемость тканей, улучшается их трофика, уменьшаются отеки, рассасываются гематомы, повышается эластичность рубцовоизмененных участков, устраняются контрактуры и спайки, увеличивается подвижность суставов.

Конъюгация фермента с азоксимером бромидов позволяет усилить активность фермента, но и привносит новые свойства, направленные на модуляцию выработки цитокинов и медиаторов воспаления. Данный носитель подавляет свободнорадикальные реакции, проявляет антиоксидантные и детоксикационные свойства. Помимо этого, ковалентная связь фермента с азоксимером бромидов предотвращает от разрушения собственными протеазами, пролонгируя период пребывания в организме.

Традиционно лонгидаза используется для лечения и профилактики заболеваний, сопровождающихся образованием спаек и различных видов фиброза (пневмофиброза, фиброза простаты и др.). Эффект наиболее выражен на начальных стадиях патологического процесса.

Синтетические стимуляторы клеток иммунной системы

Производные полиэтиленперазина. Полиоксидоний ранее нами был описан как тканевой детоксикант, однако он является препаратом, прямо воздействующим на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимулирующим антителообразование. Восстанавливает иммунные реакции при вторичных иммунодефицитных состояниях, вызванных инфекциями, травмами, ожогами, злокачественными новообразованиями, осложнениями после хирургических операций, употреблением химиотерапевтических средств, в том числе цитостатиками и стероидными гормонами. При сублингвальном применении полиоксидоний активизирует лимфоидные клетки, находящиеся в бронхах, носовой полости, евстахиевых трубах, тем самым повышая устойчивость этих органов к инфекционным агентам, а при пероральном – лимфоидные клетки, присутствующие в кишечнике, а именно В-клетки, продуцирующие секреторные IgA. Следствием этого является повышение устойчивости ЖКТ и дыхательного тракта к инфекционным агентам. Кроме того, при пероральном применении полиоксидоний активизирует тканевые макрофаги, что способствует более быстрой элиминации возбудителя из организма при наличии очага инфекции.

Наряду с иммуномодулирующим действием полиоксидоний обладает выраженной детоксицирующей и антиоксидантной активностью, которая определяется структурой и высокомолекулярной природой препарата. Повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию лекарственных препаратов и химических веществ, снижает их токсичность.

Полиоксидоний в комплексной терапии позволяет повысить эффективность и сократить продолжительность лечения, значительно уменьшить использование антибиотиков, бронхолитиков, ГКС, удлинить срок ремиссии.

Производные аминотальгидразита. Галавит – препарат, активным компонентом которого является производное фталгидразида. Он действует на моноцитарно-макрофагальное звено иммунитета: регулирует синтез цитокинов макрофагами (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α и др.) и лимфоцитами (ИЛ-2), стимулирует бактерицидную активность нейтрофилов, усиливает фагоцитоз и повышает бактерицидную активность нейтрофильных гранулоцитов и неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям, регулирует пролиферативную функцию Т-лимфоцитов, пролиферативную активность естественных киллеров (NK-клеток) и синтез АТ; обладает антиоксидантным и антидиарейным действием; регулирует репарацию тканей, уменьшает образование рубцов при заживлении, стимулирует синтез ИФН. Описана роль галавита в метаболизме клеток иммунной системы. Он повышает интенсивность субстратного потока по гликолизу и активацию реакций пентозофосфатного цикла, активирует глутатион-зависимые антиоксидантные системы и липидный анаболизм, снижает хемилюминесцентную активность клеток, смещение с внешнего киллинга (стимуляция провоспалительных процессов) к фагоцитозу (завершение воспаления).

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Иммуносупрессивные препараты, или иммуносупрессоры (иммунодепрессанты) – это класс лекарственных препаратов, применяемых для обеспечения искусственного угнетения иммунитета. Класс иммуносупрессивных препаратов неоднороден и содержит препараты с различными механизмами действия и профилем побочных эффектов. Различается и профиль иммуносупрессивного эффекта: некоторые препараты более или менее равномерно подавляют все виды иммунитета, другие имеют особую избирательность по отношению к трансплантационному иммунитету и аутоиммунитету при сравнительно меньшем

влиянии на антибактериальный, противовирусный и противоопухолевый иммунитет. Как оказалось, иммуносупрессивное воздействие оказывают многие вещества. Однако с клинической точки зрения их можно разделить на препараты, подавляющие иммунный ответ в целом, и препараты, устраняющие реакции, сопровождающие иммунные процессы, обладающие противовоспалительным и частично иммунодепрессивным действием (рис. 19).



Рис.19. Классификация иммуносупрессивных препаратов

Препараты, подавляющие иммунный ответ в целом

Цитостатики. Особенно выраженная иммунодепрессивная активность присуща цитостатикам – алкилирующим средствам (*циклофосфамид, хлорамбуцил, тиофосфамид, проспидия хлорид* и др.), антиметаболитам (*меркаптопурин, фторурацил, метотрексат* и др.), агонистам иммунофилинов (*циклоспорин А*), некоторым антибиотикам (*дактиномицин, такролимус, рапамицин (сиролимус)* и др.). Представители этих групп назначаются в настоящее время как иммунодепрессанты. Иммунодепрессивные препараты могут снизить тканевую несовместимость и быть весьма эффективными при лечении аутоиммунных заболеваний. Однако ныне существующие препараты не обладают достаточной избирательностью действия, и их использование может сопровождаться побочными явлениями. Они подавляют продукцию ИФН, угнетают кроветворение (приводя к лейкопении, тромбоцитопении, анемии и даже панцитопении), возможно, понижают общие защитные функции организма, активизируют вторичную инфекцию, развивают септицемию, при длительном употреблении они

могут способствовать развитию злокачественных новообразований. Иммунодепрессанты должны применяться по строгим показаниям с соблюдением необходимых мер предосторожности.

Глюкокортикоиды, или глюкокортикостероиды (ГКС)

Общее собирательное название подкласса гормонов коры надпочечников и их синтетических аналогов, по строению все являются стероидами. Они обладают разносторонним действием на организм. ГКС активно влияют на белковый, липидный, углеводный и минеральный обмен, обладают мощным иммунорегулирующим, противовоспалительным и противоаллергическим действием. Они угнетают активность клеток лимфоидного ряда, тормозят созревание и дифференцировку как Т-, так и В- субпопуляций лимфоцитов, вызывают апоптоз лимфоидных клеток и тем самым снижают количество лимфоцитов в крови. Глюкокортикоиды также тормозят продукцию антител В-лимфоцитами и плазматическими клетками, уменьшают продукцию лимфокинов и цитокинов разными иммунокомпетентными клетками, угнетают фагоцитарную активность лейкоцитов.

Глюкокортикоиды усиливают нейтрофилопоз и ответ нейтрофильного ростка костного мозга на ростовые факторы Г-КСФ и ГМ-КСФ и на ИЛ, повышают содержание нейтрофильных гранулоцитов в крови, уменьшают повреждающее действие лучевой и химиотерапии злокачественных опухолей на костный мозг и степень вызываемой этими воздействиями нейтропении. Благодаря этому эффекту глюкокортикоиды широко применяются в медицине при нейтропениях, вызванных химиотерапией и радиотерапией, и при лейкозах и лимфопролиферативных заболеваниях.

ГКС угнетают эозинофилопоз и вызывают апоптоз зрелых эозинофилов крови и, тем самым, снижают содержание эозинофилов в крови вплоть до полной анеозинофилии. Они оказывают мощное противовоспалительное действие, тормозят активность различных разрушающих ткани ферментов – протеаз и нуклеаз, матриксных металлопротеиназ, гиалуронидазы и т. п., синтез простагландинов, кининов и других медиаторов воспаления, тормозят экссудацию в очаг воспаления жидкости и белка, миграцию лейкоцитов (хемотаксис) и пролиферацию соединительной ткани. Понижают проницаемость тканевых барьеров и стенок сосудов, стабилизируют клеточные мембраны, приостанавливают перекисное окисление липидов, образование в очаге воспаления свободных радикалов и многие другие процессы, играющие роль в осуществлении воспаления.

ГКС свойственно сильное противоаллергическое действие, которое осуществляется различными механизмами: понижением продукции IgE-иммуноглобулинов, стабилизацией мембран тучных клеток и уменьшением высвобождения из них медиаторов аллергии, падением чувствительности периферических тканей к гистамину и серотонину с одновременным повышением чувствительности к адреналину и др. Спектр использования ГКС достаточно широк и вытекает из механизмов действия, описанных выше. Обосновано их применение и при реабилитации.

Чаще всего назначают **преднизолон**, который по противовоспалительному эффекту в 5 раз сильнее естественного гормона коры надпочечников кортизола и при этом в меньшей степени задерживает в организме натрий. Этого нежелательного действия практически лишен **метилпреднизолон**, что делает его предпочтительным при лечении больных, склонных к отекам. Кроме того, он в минимальной степени обладает ульцерогенными свойствами. Метилпреднизолон при внутримышечном введении медленнее всасывается, что обеспечивает более продолжительный и равномерный терапевтический эффект. Из других ГКС особого внимания заслуживают **триамцинолон и дексаметазон**, которые выгодно отличаются от гидрокортизона (кортизола) и преднизолона еще более выраженной противовоспалительной активностью.

Определение доз ГКС зависит от характера патологического процесса и целей их применения. При назначении глюкокортикоидов необходимо учитывать их эквивалентные дозы:

<p>5 мг преднизолона = 25 мг кортизона = 20 мг гидрокортизона = = 4 мг метилпреднизолона = 4 мг триамцинолона = = 0,75 мг дексаметазона = 0,75 мг бетаметазона</p>

Важной проблемой лечения ГКС являются порядок и темп их отмены. Известно, что при поступлении в кровь ГКС срабатывает система отрицательной обратной связи, в результате чего угнетаются функции системы гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников, которая обычно наступает через 10–12 дней лечения. Следовательно, при коротких курсах она не успевает развиться, поэтому отмена ГКС может осуществляться сразу или в течение 2–3 дней. При более продолжительных курсах лечения целесообразно придерживаться формулы: время применения оптимальных доз равно времени постепенной их отмены. В случаях появления синдрома отмены или обострения патологического процесса

следует возвратиться к предыдущей дозе. Снижение суточной дозы начинают со второй половины дня (с учетом биоритма естественной продукции ГКС). Если период отмены продолжительный, то суточные дозы уменьшаются через каждые 2–3 дня и более. Побочные действия или осложнения ГКС терапии представляют собой результат усиления их физиологического действия и наблюдаются преимущественно при продолжительном употреблении.

Интраназальные глюкокортикостероиды (НГКС). Это неоднородная группа препаратов, обладая схожими лечебными свойствами, различаются по фармакокинетическим показателям, прежде всего по системе биодоступности. НГКС на основе **беклометазона, будесонида или триамцинолона**, имеющие биодоступность до 50%, при длительном применении подавляли функцию коры надпочечников, с развитием надпочечниковой недостаточности при резкой отмене препарата. Препараты нового поколения **мометазона фуроат, флутиказона фуроат и флутиказона пропионат** этих нежелательных эффектов лишены. Т.е. их действие ограничивается на уровне мукозального иммунитета: воздействуют на воспаление, эффективно уменьшая выраженность таких симптомов, как зуд, чихание, ринорея и заложенность носа, а также слезотечение. При наличии соответствующих показаний, соблюдении схем приема такие препараты могут применяться на протяжении длительного времени.

К ингаляционным глюкокортикоидам относятся **беклометазон, будесонид, флутиказон, мометазон, триамцинолон**. Ингаляционные глюкокортикоиды отличаются от системных по фармакологическим свойствам: действуют в минимальных дозах, имеют сильное местное противовоспалительное действие, низкую системную биодоступность, быструю инактивацию. Ингаляционные глюкокортикоиды угнетают все фазы воспаления в бронхах и снижают их повышенную реактивность. Очень важное значение имеет их способность понижать бронхиальную секрецию (уменьшать объем трахеобронхиального секрета) и потенцировать действие бета2-адреномиметиков. Применение ингаляционных глюкокортикоидов позволяет уменьшить потребность в таблетированных формах. Важной характеристикой ингаляционных глюкокортикоидов является терапевтический индекс — соотношение местной противовоспалительной активности и системного действия. Из ингаляционных глюкокортикоидов наиболее благоприятный терапевтический индекс имеет будесонид.

Показано, что ингаляционные глюкокортикоиды и бета-адреномиметики длительного действия (сальметерол, формотерол) обладают синергическим эффектом. Это обусловлено стимуляцией биосинтеза бета₂-адренорецепторов и повышением их чувствительности к агонистам под влиянием глюкокортикоидов. В связи с этим при лечении бронхиальной астмы эффективными являются комбинированные препараты, предназначенные для длительной терапии, но не для купирования приступов — например фиксированная комбинация *сальметерол/флутиказон, или формотерол/будесонид*.

Глюкокортикоиды нашли широкое применение в дерматологии для лечения различных заболеваний кожи неинфекционной природы. Они оказывают местное противовоспалительное, противоаллергическое действие, устраняют зуд (применение при зуде обосновано только в случае, если он вызван воспалительным процессом).

Наиболее низкой всасываемостью при аппликации на кожу отличаются галогенированные соединения (*флуметазон, флуоцинолона ацетонид* и др.), однако при нанесении их на обширные поверхности и длительном применении, развиваются побочные явления (атрофия кожи, телеангиэктазии, стероидные акне, стрии, инфекции). Этим недостатком лишены мометазона фууроата и метилпреднизолона ацепонат.

Топические глюкокортикоиды отличаются друг от друга по химической структуре, а также по силе местного противовоспалительного действия. По активности местных стероидов выделяют 4 класса (табл.42).

Таблица 42

Классификация местных стероидов по активности

Степень активности	Действующие вещества
Класс I - слабые	Гидрокортизон (гидрокортизона ацетат) 0,5 и 1% мазь. Преднизолон 0,5% мазь
Класс II - средней силы	Алклометазон (алклометазона дипропионат) 0,05% мазь и крем
Класс III - сильные	Бетаметазон (бетаметазона валерат, бетаметазона дипропионат, 0,05 и 0,1% крем и мазь. Гидрокортизон (гидрокортизона бутират) 0,1% мазь, крем, эмульсия, раствор. Метилпреднизолона ацепонат 0,1% жирная мазь, мазь, крем, эмульсия. Мометазон (мометазона фууроат) 0,1% мазь, крем, раствор. Триамцинолона ацетонид 0,1% мазь. Флуоцинолона ацетонид 0,025% мазь, крем, гель. Флутиказон (флутиказона пропионат) 0,005% мазь, 0,05% крем
Класс IV - очень сильные	Клобетазол 0,05% крем и мазь

Терапевтический эффект топических глюкокортикоидов зависит также от применяемой лекарственной формы. Способность к

проникновению в кожу убывает в следующем порядке: жирная мазь => мазь => крем => лосьон (эмульсия).

Средства, устраняющие реакции, которые сопровождают иммунные процессы

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

Противовоспалительный эффект препаратов в основном связан с подавлением экссудативной и пролиферативной фазой воспаления за счет прерывания циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, участвующей в синтезе простагландинов (ПГ), простациклинов и тромбоксанов. Под действием НПВС происходит торможение синтеза простагландинов (ПГЕ₂, ПGI₂, ПGF_{2a}), тромбоксана А₂, что приводит к уменьшению гиперемии, отека, боли. Одновременно снижается выброс других тканевых медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, брадикинина, норадреналина). Угнетение образования тромбоксана А₂ и активности гиалуронидазы способствует нормализации микроциркуляции. Препараты также снижают энергетический обмен клетки, уменьшая АТФ в тканях очага воспаления. Блокируя синтез ПГ, препараты уменьшают проницаемость сосудистой стенки и проникновение в ткани плазменных факторов. При этом снижается активность гуанилатциклазы и уровень цГМФ, угнетается деление фибробластов, синтез коллагена, мукополисахаридов, образование ревматических гранулем и соединительной ткани. За счет редукции синтеза ПГЕ₂, под воздействием НПВС, снижается хемотаксис моноцитов, Т-лимфоцитов, эозинофилов, полиморфноядерных лейкоцитов в очаге воспаления и тормозится деление лимфоцитов. Этим объясняется десенсибилизирующее действие НПВС. Классификация НПВС базируется на данных о способности блокировать различные формы ЦОГ (табл. 43).

С клинической точки зрения необходимо отметить, что эффективность НПВП в целом зависит от дозы. Использование более высоких доз позволяет обеспечить более выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие, при этом все НПВП в адекватных противовоспалительных дозах (средних и максимальных терапевтических) при длительном применении имеют равный обезболивающий потенциал. По эффективности НПВС в средних и максимальных терапевтических дозах при лечении хронической боли не уступают по эффективности «мягким» опиоидным препаратам, таким как трамадол, и более эффективны, чем парацетамол. Использование НПВП в операционном периоде и в качестве дополнительного средства для контроля боли у онкологических больных позволяет повысить эффективность обезболивания, снизить потребность в наркотических анальгетиках.

Таблица 43

Классификация НПВП по химической структуре

Вещество	Препарат
Селективные ингибиторы циклооксигеназы-1	
Ацетилсалициловая кислота	Ацетилсалициловая кислота низкие дозы
Ингибиторы циклооксигеназы-1 и -2	
Салицилаты	Ацетилсалициловая кислота (аспирин), дифлунисал (долобид)
Производные уксусной кислоты	Индометацин, ацеклофенак, диклофенак, кеторолак, триметиамин
Производные пропионовой кислоты	Ибупрофен (нурофен), кетопрофен, напроксен
Производные пиразолона	Фенилбутазон (бутадион), метамизол (баралгин, анальгин)
Оксикамы	Пироксикам, теноксикам (артоксан)
Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2	
Производные сульфонида	Нимесулид (найз)
Оксикамы	Мелоксикам (мовалис, амелотекс)
Производное индолуксусной кислоты	Этодолак (нобедолак)
Высокоселективные ингибиторы циклооксигеназы-2	
Коксибы	Целекоксиб (дилакса, целебрекс), рофекоксиб (виокс), парекоксиб (династат), эторикоксиб (аркоксиа, бикситор)
Алканоны	Набуметон
Ингибиторы циклооксигеназы-3	
Анилиды	Парацетамол

Противовоспалительный препарат выбирается на основании оценки безопасности его действия и возможных рисков осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы (табл. 44). Однако до настоящего времени остается грация эффективности средних доз НПВС по силе противовоспалительного и анальгезирующего действия (рис. 20).

Таблица 44

**Алгоритм назначения НПВП согласно рекомендациям
российских экспертов (doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29)**

Риски осложнений		Со стороны сердечно-сосудистой системы		
		низкий	умеренный и высокий	очень высокий
Со стороны ЖКТ	низкий	Любые НПВС	целекоксиб, напроксен, кетопрофен, низкие дозы ибупрофена (<1200 мг/сут)	Избегать назначение любых НПВС
	умеренный	НПВС + ИПП	Напроксен + ИПП или целекоксиб	
	высокий и очень высокий	Целекоксиб или эторикоксиб + ИПП	Целекоксиб + ИПП	

ИПП-ингибитор протонной помпы

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ



АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ



Рис. 20. Эффективность НПВС

Использование инъекционных форм НПВС (в/в и в/м введение), а также быстрорастворимых препаратов для приема внутрь может иметь преимущество в скорости наступления обезболивающего эффекта в сравнении с пероральным приемом стандартных препаратов. В то же время нет однозначных данных о том, что применение НПВС в виде инъекций или быстрорастворимых форм для приема внутрь имеет преимущество перед пероральными формами по выраженности обезболивающего и противовоспалительного действия при проведении лечения более 1 дня. Так же, как и локальные формы, НПВС обладают доказанной обезболивающей и противовоспалительной эффективностью при лечении.

Длительное непрерывное использование НПВС обеспечивает лучший контроль симптомов, чем прием НПВС в режиме «по требованию». При этом длительное применение НПВС способно уменьшить частоту рецидивов и замедлить прогрессирование хронических воспалительных заболеваний и должно рассматриваться как патогенетическая терапия этой группы болезней особенно при реабилитации.

Антигистаминные средства

Гистамин – это органическое соединение, биогенный амин, вырабатывается тучными клетками, базофилами, нейронами и клетками ECL (энтерохромаффиноподобные клетки желудка – особый тип нейроэндокринных клеток). Он является одним из эндогенных факторов медиаторов, участвующих в регуляции жизненно важных функций организма и играющих важную роль в развитии ряда заболеваний. В физиологических концентрациях гистамин необходим для

поддержания нормальной жизнедеятельности, в более высоких – вызывает ряд патологических эффектов.

Учитывая, что при любых патологических процессах с выраженным воспалительным компонентом всегда повышен уровень гистамина в организме, патогенетически целесообразным и клинически обоснованным является снижение активности гистаминовой системы в условиях ее повышенной активности. Подавить действие гистамина возможно либо через уменьшение количества свободного гистамина (торможение синтеза, активация метаболизма, торможение высвобождения из депо), либо через блокаду гистаминовых рецепторов. Антагонисты H1 рецепторов, (блокаторы H1) препараты, блокирующие действие гистамина на рецептор H1, помогают облегчить аллергические реакции. Основной терапевтический эффект опосредован отрицательной модуляцией гистаминовых рецепторов, поэтому эти средства называются антигистаминными. Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов париетальных клеток слизистой оболочки желудка снижают продукцию соляной кислоты. Относятся к антисекреторным препаратам.

Все антигистаминные препараты подразделяются на 2 поколения в зависимости от их влияния на ЦНС (рис. 21).

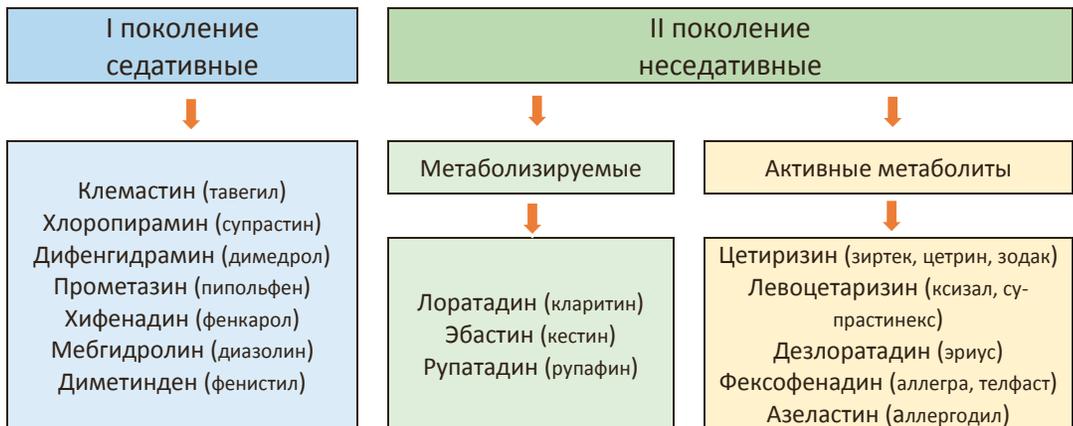


Рис. 21. Классификация антигистаминных препаратов

Антигистаминные препараты I поколения. H1-антагонисты первого поколения назначают при различных аллергических процессах: анафилактический шок, сенная лихорадка, аллергический дерматит, отек Квинке, крапивница, лекарственные аллергии и др. Антигистаминные средства вызывают и другие фармакологические эффекты.

Они проникают через гематоэнцефалический барьер и, как правило, подавляют работу ЦНС. При приеме антигистаминных препаратов I поколения необходимо отметить их кратковременный эффект (вынужденный прием 3–4 раза в сутки), низкую избирательность действия (они также блокируют рецепторы ацетилхолина, адреналина, серотонина, дофамина и ионные каналы, вызывая множество побочных эффектов: тахикардию, сухость слизистых оболочек, повышение вязкости мокроты). Однако у антигистаминных препаратов I поколения имеется очень важное преимущество – наличие инъекционных форм, незаменимых при оказании экстренной помощи, премедикации перед проведением некоторых видов диагностического обследования, хирургических вмешательствах и т.д.

Антигистаминные препараты II поколения. Как и препараты первого поколения, назначают при различных аллергических процессах. Они отличаются высокой избирательностью действия на H₁-рецепторы, незначительно влияют на другие медиаторные системы (холинергические и др.), не проходят через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) (не влияют на ЦНС), не теряют активность при длительном применении. Многие препараты II поколения неконкурентно связываются с H₁-рецепторами, а образовавшийся лиганд-рецепторный комплекс характеризуется сравнительно медленной диссоциацией, обуславливающей увеличение продолжительности терапевтического действия (назначаются 1 раз в сутки), как правило, не вызывают привыкания. В связи с их более высоким профилем безопасности они предпочтительны для пожилых пациентов (старше 65 лет). Важнейшим свойством антигистаминных препаратов является их способность снижать экспрессию гистаминовых H₁-рецепторов, тем самым уменьшать чувствительность тканей к гистамину. По силе антигистаминного действия препараты II поколения можно расположить в следующем порядке: **Цетиризин >> Эбастин > Фексофенадин >> Лоратадин.**

Стабилизаторы мембран тучных клеток (кетотифен, кромолин натрия, интал, тайлед и др.) – средства, влияющие на клетку и прежде всего на мембраны тучных клеток, представляют собой препараты, препятствующие открытию кальциевых каналов и входу кальция в клетки. Они угнетают кальцийзависимую дегрануляцию клеток и выход из них гистамина (в тучных клетках депонировано 90% этого медиатора), фактора, активирующего тромбоциты, лейкотриенов, в том числе медленно реагирующей субстанции анафилаксии, лимфокинов и других биологически активных веществ, индуцирующих аллергические

и воспалительные реакции. Стабилизация мембран тучных клеток обусловлена блокадой фосфодиэстеразы и накоплением в них цАМФ.

Иммунодепрессивная терапия в период реабилитации прежде всего показана при признаках системного воспалительного ответа. При таких состояниях показаны короткие курсы глюкокортикоидов и/или применение препаратов, устраняющих реакции, сопровождающие иммунные процессы (нестероидные противовоспалительные средства, антигистаминные препараты).

ТАРГЕТНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

Таргетная терапия или молекулярно-таргетная терапия является одним из основных методов лечения рака и аутоиммунных заболеваний, в меньшей степени она рассматривается при реабилитации. Как форма молекулярной медицины, таргетная терапия блокирует рост раковых или гиперсенситизированных клеток, вмешиваясь в конкретные целевые молекулы. Большинство агентов для таргетной терапии являются клетки и молекулы иммунной системы, поэтому имеет смысл выделить иммунотерапию с применением биофармацевтических препаратов, направленных на конкретные мишени иммунной системы. В идеале при диагностике иммунных нарушений, используя принципы топической диагностики, у больного определяются те или иные мишени и в дальнейшем, используя таргетную терапию, проводится лечение.

По точке приложения таргетные препараты имеет смысл разделить на препараты, блокирующие цитокины и другие молекулы иммунной системы, направленные на рецепторы клеток иммунной системы, и препараты, действующие на различные сигнальные пути клеток иммунной системы (рис. 22). Для этих целей используют малые молекулы или моноклональные антитела.

В фармакологии к малым молекулам относятся практически все лекарственные вещества, с позиций таргетной терапии их можно определить как низкомолекулярные вещества, способные связываться с определенными, четко установленными, биологическими молекулярными мишенями. Они выполняют различные биологические функции, в частности служат передатчиками или блокаторами сигнала.



Рис. 22. Классификация таргетных иммунопрепаратов

Моноклональные АТ – это антитела строго заданной специфичности, которые синтезируются одним клоном, т.е. отдельной линией лимфоидных клеток. Первоначально для лечения использовались мышинные антитела, однако это приводило к реакциям гиперчувствительности и, как следствие, снижению эффективности. Для уменьшения чужеродности были разработаны химерные, гуманизированные («очеловеченные») и полностью человеческие антитела. Все названия моноклональных антител оканчиваются на корень -*tab*. Для обозначения источника мАТ к корню присоединяется субкорень: -*oma**tab* – мышь, *chi**tab* – химерные, *zuma**tab* – гуманизированные, -*xizu*- частично химерные и частично гуманизированные антитела, -*uma**tab* – полностью человеческие. Для определения цели лекарства определен субэлемент, предшествующий источнику антитела: -*ci*- для системы кровообращения, -*li*- для иммунной системы, -*ne* - для нервной системы и т.д. Если мАТ ПЭГилировано (присоединено к молекулам полиэтиленгликоля) для замедления его расщепления и снижения иммуногенности, добавляется слово пегол.

Это высокоэффективные препараты применяются при лечении основного заболевания. В настоящее время они не применяются при реабилитации.

КЛЕТОЧНО-ТКАНЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Клеточно-тканевая терапия – профилактика или лечение болезней человека путем введения живых клеток и/или ткани, которые были отобраны, размножены и обработаны, или изменены вне организма. Цель такой терапии – заместить, восстановить или улучшить функцию поврежденной ткани или органа. В будущем это будет одним из основных методов в реабилитации пациентов.

В настоящее время в медицине необходимо выделить несколько направлений по развитию клеточно-тканевой терапии (рис. 23). Однако они еще не вошли в клиническую практику.



Рис. 23. Разновидности клеточно-тканевой терапии

Клеточная регенеративная терапия

Этот раздел медицины занимается лечением различных заболеваний путем восстановления пораженных органов и тканей с помощью трансплантации клеток (клеточная терапия) и/или путем стимуляции эндогенных стволовых клеток.

В настоящее время к клеточным технологиям относят всю совокупность методов и практик всех этапов работы с клетками: технологии получения исходного биоматериала, всей работы *in vitro* и собственно клеточной терапии – заместительной и восстановительной, прямой и непрямой. Стволовые клетки являются самым важным объектом исследований и ключевым субстратом клеточных технологий – и клеточной терапии в первую очередь. Однако существуют и другие подходы лечения разных заболеваний, основанных на применении иных типов клеток, не являющихся стволовыми. Описано применение клеточной терапии для регенерации практически всех типов тканей. В зависимости от

типа ткани и патологии значительно отличаются уровни разработки клеточных продуктов. Это связано, с одной стороны, с методологическими особенностями производства и применения клеточных продуктов, с другой – с особенностями дифференцировки типов клеток, использующихся в регенеративной медицине, прежде всего мезенхимальных стволовых клеток (МСК).

В мире уже сейчас имеется большое количество тканеинженерных продуктов для кожи и слизистых (Apligraf, Gintuit (США); Holoderm®, Keraheal, Cureskin, Kaloderm, KeraHeal-Allo (Южная Корея); JACE (Япония), Alofisel и Cupistem (ЕС и Южная Корея), для суставов и костей (MACI (США); ChondroCelect, Spherox (ЕС); JACC (Япония); Chondron, Cartistem (Южная Корея); Cartogen (Австралия, Сингапур), RMS Ossron (Южная Корея), для сердечной мышцы HeartSheet (Япония), Hearticellfram-AMI (Южная Корея).

В России компания «ГЕНЕРИУМ» проводит первое клиническое исследование биомедицинского клеточного продукта (GNR-089 – сфероиды из аутологичных хондроцитов человека, связанных матриксом) для лечения пациентов с дефектами хряща коленного сустава. Это продукт на основе аутологичных хондроцитов, предназначенный для восстановления дефектов хряща площадью до 10 см², за счет образования гиалиноподобного хряща.

Генная терапия

Под генной терапией подразумевается совокупность молекулярно-генетических и медицинских методов, направленных на внесение изменений в генетический аппарат клеток человека в целях лечения заболеваний.

Концепция генной терапии заключается в устранении генетической проблемы в ее источнике. Если, например, при наследственном заболевании (обычно рецессивном) мутация в определенном гене приводит к выработке дисфункционального белка, можно использовать генную терапию для доставки копии этого гена, не содержащей вредной мутации, и тем самым произвести функциональный белок. Эта стратегия называется генной заместительной терапией.

В настоящее время наиболее распространёнными методами геномного редактирования являются нуклеазы цинковых пальцев (ZFNs), эффекторные нуклеазы, подобные активаторам транскрипции (TALENs), и система CRISPR/Cas9.

К сожалению, в клинической практике эти методы лечения недоступны.

Клеточная иммунотерапия

Использование живых клеток в качестве «лекарства» представляет собой отход от традиционного взгляда на «лекарство» как на небольшую молекулу или антитело, выполняющее единственную функцию. Клетки – это динамические живые агенты, которые в отличие от обычных лекарств могут интегрировать ряд входных сигналов, реагировать на изменения в окружающей среде, взаимодействовать с другими клетками и посредством сложных сигнальных путей вызывают спектр ответов. В дополнение к этому клеточные препараты могут сохраняться в организме от месяцев до лет, тогда как большинство обычных лекарств метаболизируются и выводятся из организма вскоре после приема, добавляя еще одну проблему к сложности взаимодействия между пациентом и лекарством.

Принцип метода основан на распознавании и уничтожении генетически чужеродных (раковых зараженными вирусами клеток). Можно выделить Т-клеточную терапию, на основе Т-клеток (лимфоциты, инфильтрирующие опухоль (TIL), TCR-T-клетки и CAR-T-клетки, гамма-дельта ($\gamma\delta$) Т-клетки), терапия на основе клеток врожденного иммунитета (NKT и NK-клетки, LAK-клетки) и терапия дендритными клетками.

Глава 10. История развития иммунореабилитации



Впервые научное понятие – иммунореабилитация было введено Р. В. Петровым в 1984 г. Оно рассматривается как самостоятельное направление, подразумевающее изучение процессов восстановления функциональной способности иммунной системы до физиологической нормы под воздействием комплекса лечебно-профилактических системных мероприятий для достижения полного выздоровления больного (при остром течении болезни), или стойкой клинико-иммунологической ремиссии при исчезновении или минимализации рецидивов (при хронической ее форме). Тогда же были определены основные принципы реабилитации иммунной системы. Раннее начало. Длительность реабилитационных мероприятий. Непрерывность и этапность восстановительного лечения.

I этап – специализированные стационары или отделения в больницах общего профиля, клиники институтов;

II этап – санаторий, специализированный реабилитационный центр на курорте;

III этап – амбулатории при клиниках институтов или больницах, поликлиники по месту жительства. Комплексность проводимых терапевтических процедур.

В последующем эти этапы были переработаны и конкретизированы, но в основном отражают этапы оказания медицинской помощи.

Первый этап – клинический (длительность от 14 до 45 дней). Этот этап обычно проводится в условиях стационара с целью постановки достоверного клинического диагноза и установления степени иммунной патологии, либо в период обострения основного заболевания. Ранняя реабилитация больных на данном этапе заключается в назначении больному традиционного базисного этиотропного и симптоматического лечения с параллельным введением индивидуально подобранной целенаправленной иммунокорректирующей терапии (так называемая базисная иммунореабилитация). При назначении лечения обязательно учитываются сопутствующие заболевания. Базисная иммунореабилитация представляет собой лечебно-диагностический

процесс, направленный на создание необходимых условий для восстановления нарушенных систем иммунного гомеостаза, и предполагает выявление и лечение патологических состояний, которые непосредственно связаны с возникновением и развитием иммунного дисбаланса. По результатам проведенного клинико-иммунологического обследования оценивается характер и стадия сформировавшихся изменений, по дефекту в системе иммунитета определяется стартовый препарат для целенаправленной иммунокорректирующей терапии. Важным аспектом является разработка и реализация комплексной терапии, которая ускоряет положительную динамику восстановления и стабилизирует достигнутый эффект. На этой стадии (в зависимости от тяжести заболевания), по данным литературы, возможно подключение экстракорпоральных методов лечения – плазмафереза и гемосорбции (3–5 сеансов), оказывающих быстрый эффект при иммунных нарушениях.

Второй этап – амбулаторный. Этот этап иммунореабилитации самый длительный (до трех лет) заключается в проведении восстановительного лечения в амбулаторных условиях (восстановительная иммунореабилитация). Однако, если достоверный диагноз первоначально был поставлен в амбулаторных условиях и больной по состоянию здоровья не нуждается в госпитализации, то базисная и восстановительная ИР могут осуществляться на этом этапе комплексной ИР. На амбулаторный этап возлагается ответственность за создание наиболее благоприятных условий для восстановления утраченных функций, в связи с чем больной нуждается в проведении комплексных мероприятий, направленных на наиболее полное восстановление здоровья. Восстановительная иммунореабилитация, прежде всего, заключается в сочетании применении различных комбинаций иммунокорректирующих препаратов и методов, обладающих одной направленностью, но имеющих различные механизмы действия. Она ориентирована на будущее, то есть на замедление прогрессирования, предупреждение рецидивов и осложнений, а в идеальном случае на приостановление дальнейшего развития болезни. В связи с этим комплексные мероприятия, направленные на восстановление трудоспособности лиц, утративших их в результате заболевания, должны включать как медицинские аспекты, так и мероприятия психологического, педагогического и социального характера. Значение данного этапа достаточно велико, главной особенностью является его комплексность и многоплановость. Стратегия врача на данном этапе реабилитации должна заключаться прежде всего в индивидуальном подходе и основываться на объективной оценке степени активности процесса с учетом клинико-иммунологических изменений,

оценке психологического статуса больного. Комплекс лечебных мероприятий для каждого больного должен состоять из: медикаментозной терапии – базисной терапии (по необходимости), иммуностропных лекарственных препаратов (в зависимости от степени иммунного дисбаланса) под контролем иммунологического мониторинга, использования немедикаментозных физических методов реабилитации с учетом оценки тяжести состояния больного в данный период заболевания и ведущих клинических синдромов. В комплекс физических методов иммунореабилитации могут быть подключены: адаптационная и лечебная гимнастика, лечебный массаж, электро- и фонофорез в сочетании с ИМ для местного воздействия на область основного воспалительного очага. Физические нагрузки и физиопроцедуры необходимо назначать с учетом сопутствующих заболеваний, в определенной последовательности с соответствующими интервалами и дозировками (начинать надо с малых доз).

Имунореабилитация больных с нарушенной функцией иммунной системы в амбулаторных условиях должна включать в себя следующие мероприятия:

- наблюдение за развитием болезни (с применением современных иммунологических, лабораторных и инструментальных методов диагностики);
- назначение на длительный срок лекарственных средств, контроль эффективности медикаментозного лечения;
- назначение иммуностропных средств и обязательное иммунологическое мониторинг больного;
- физиотерапия (индуктотерапия, электро- и фонофорез с применением иммуномодуляторов) и лечебный массаж;
- назначение и систематическая корректировка физических нагрузок, контроль эффективности.

Третий этап – санаторно-курортный (ежегодный, не менее 24 дней в год – поддерживающая иммунореабилитация). Проводится после исчезновения признаков обострения заболевания и может следовать за клиническим или амбулаторным этапами иммунореабилитации. Является важным и обязательным этапом в системе иммунореабилитационных мероприятий, поскольку предусматривает использование дополнительных курортных и преформированных физических факторов.

Проведение гипербарической оксигенации, радоновых, сероводородных, минеральных, бишофитных ванн, использование торфяной грязи и естественных пелоидов, адаптационная и лечебная гимнастика,

магнитолазеротерапия и лечебный массаж позволяют уменьшить частоту обострений в 2-5 раз, ускорить процесс нормализации иммунологических показателей, отменить или до минимума уменьшить дозу кортикостероидов и неспецифических противовоспалительных препаратов, добиться стойкой клинической ремиссии.

Однако в современных реалиях именно с позиций формирования иммунологического диагноза целесообразно с учетом шкалы реабилитационной маршрутизации (см. табл. 1) выделить клинико-лабораторные проявления, характеризующие иммунную систему с учетом шкалы реабилитационной маршрутизации (табл. 45). Критерии опираются на анализ признаков системного воспалительного ответа, признаков органной недостаточности, наличия иммунопатологических синдромов и лабораторных данных. При этом решающее значение принадлежит именно клиническим данным.

Сформировав иммунологический диагноз с учетом шкалы реабилитационной маршрутизации, в дальнейшем необходимо определить объем и методы иммунореабилитации. Обычно ШРМ по иммунной системе взаимосвязана со шкалами при заболеваниях или состояниях центральной нервной системы, опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы и других соматических заболеваниях. При этом оценка состояния иммунитета имеет ведущее значение при определении ШРМ. Если показатель ШРМ по оценке иммунитета выше, чем состояние статуса пациента с нарушением функции, структуры, ограничения активности и участия (жизнедеятельности), следует руководствоваться показателем, определенным по состоянию иммунной системы. Если же ШРМ по оценке иммунитета ниже, это можно расценивать как благоприятный фактор и ограничиться меньшим объемом иммунореабилитации.

Иммунореабилитация должна проводиться на всех этапах реабилитационных мероприятий с выполнением трех стадий (трехступенчатая система иммунореабилитации).

1 стадия. Отбор пациентов на иммунореабилитацию с проведением при необходимости противовоспалительной терапии.

2 стадия. Проведение диагностики иммунных нарушений с последующей иммунотерапией.

3 стадия. Проведение таргетной иммунотерапии с учетом топической диагностики иммунных нарушений.

Оценка иммунитета с учетом шкалы реабилитационной маршрутизации

Значения ШРМ (баллы)	Описание статуса пациента с нарушением функции иммунитета			
	Признаки системного воспаления	Признаки органной недостаточности	Наличие иммунопатологических синдромов	Лабораторные показатели
0	Отсутствие нарушений функций, структур, жизнедеятельность сохранена полностью			
1	Отсутствие проявлений нарушений процессов жизнедеятельности, несмотря на имеющиеся симптомы заболевания			
	Нет признаков	Нет	Нет	Изменение со стороны клинического анализа крови по типу активации врожденного или адаптивного иммунитета, ареактивность. Возможно, незначительное (не более 1,5 норм) увеличение С-реактивного белка, ферритина
2	Легкое нарушение процессов жизнедеятельности			
	Субфебрилитет периодически тахикардия	Нет	Нарушения, связанные с недостаточностью клеточно-и/или гуморально-эффекторного звена иммунитета, процессов регенерации	Изменение со стороны клинического анализа крови по типу активации врожденного или адаптивного иммунитета, ареактивность. Незначительные изменения в иммунограмме. Увеличение (не более 2 норм) С-реактивного белка, ферритина.
3	Умеренное нарушение процессов жизнедеятельности			
	Субфебрилитет периодически обычная физическая нагрузка вызывает тахикардию, одышку, слабость, утомляемость. Лейкоцитоз ($> 12 \cdot 10^9$) и/или нормоцитоз с незрелыми нейтрофилами ($> 10\%$).	Возможны не более одного органа выражены слабо	Нарушения, связанные с недостаточностью макрофагально/фагоцитарного, клеточно- и/или гуморально-эффекторного звена иммунитета, процессов регенерации. Или не выраженные гиперреакции	Изменение со стороны клинического анализа крови по типу активации врожденного иммунитета, ареактивность, иммунодефицит. По иммунограмме снижение одной из популяции лимфоцитов (Th CTL NK- B-) нарушение их дифференцировки. Увеличение С-реактивного белка, ферритина. Умеренные изменения лабораторных показателей характеризующих нарушения функции органов и систем.

Выраженное нарушение процессов жизнедеятельности				
4	Субфебрилитет периодически фебрильная лихорадка обычная физическая нагрузка вызывает тахикардию, одышку, слабость, утомляемость. Лейкоцитоз или лейкопения ($<4 \cdot 10^9$) и/или незрелые нейтрофилы	Выраженная недостаточность одного, двух органов.	Нарушения, связанные с недостаточностью регуляторного, макрофагально/фагоцитарного, клеточно- и/или гуморально-эффекторного звена иммунитета, процессов регенерации. В сочетании с не выраженными гиперреакциями или одна из тяжелых гиперреакций	Изменение со стороны клинического анализа крови по типу активации врожденного иммунитета, ареактивность, иммунодефицит. По иммунограмме снижение одной из популяции лимфоцитов или нарушение их дифференцировки. Увеличение С-реактивного белка, ферритина. Умеренные изменения лабораторных показателей характеризующих нарушения функции органов и систем.
Грубое нарушение процессов жизнедеятельности				
5	Фебрильная лихорадка с ознобами. Температура ниже 36° . Тахикардия, одышка, слабость, утомляемость без физической нагрузки. Лейкопения или лейкоцитоз с незрелыми нейтрофилами. Лимфопения ($<0,8 \cdot 10^9$).	Сильно выраженная полиорганная недостаточность. Лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия.	Несколько синдромов в т.ч. с формированием синдрома стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма (PICS)	Изменение со стороны клинического анализа крови по типу активации врожденного иммунитета, дисрегуляции или иммунодефицита. Цитопения с вовлечением более 2 ростков крови (Hb <90 , тромбоциты $<100 \cdot 10^9$, нейтрофилы $<1 \cdot 10^9$) По иммунограмме снижение нескольких популяций лимфоцитов, увеличение неклассических и переходных моноцитов. Увеличение С-реактивного белка, ферритина. Выраженные изменения лабораторных показателей характеризующих нарушения функции органов и систем.
Нарушение жизнедеятельности крайней степени тяжести				
6	Фебрильная лихорадка с ознобами. Температура ниже 36° . Тахикардия, одышка, слабость, утомляемость без физической нагрузки. Лейкопения или лейкоцитоз с незрелыми нейтрофилами. Лимфопения.	Сильно выраженная полиорганная недостаточность с хроническим критическим заболеванием. Лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия.	Несколько синдромов в т.ч. с формированием синдрома стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма (PICS)	Изменение со стороны клинического анализа крови по типу активации врожденного иммунитета, дисрегуляции или иммунодефицита. Цитопения с вовлечением более 2 ростков. По иммунограмме снижение нескольких популяций лимфоцитов, увеличение неклассических и переходных моноцитов. Увеличение С-реактивного белка, ферритина. Выраженные изменения лабораторных показателей характеризующих нарушения функции органов и систем.

Глава 11. Технология проведения реабилитации иммунной системы



1 этап

Отбор пациентов на иммунореабилитацию с проведением при необходимости противовоспалительной терапии

На первом этапе проводится отбор пациентов, с признаками иммунных нарушений. Для диагностики иммунных нарушений используются все методы и приемы, применяемые в клинике внутренних болезней (опрос больного, анализ анамнестических данных, объективный осмотр, лабораторные и инструментальные методы исследования). Как итог диагностики формируется иммунологический диагноз. В зависимости от диагноза определяется необходимая терапия.

Прежде всего необходимо определить наличие признаков локального и системного воспаления. Классическими основными местными признаками воспаления являются припухлость, боль, краснота, локальное повышение температуры и нарушение функции органа и/или связаны с явлениями недостаточности функции того или иного органа или системы.

Признаки системного воспаления или **синдрома системной воспалительной реакции** описаны нами выше. В клинике проще всего воспользоваться критериями Американской коллегии торакальных хирургов и Общества специалистов интенсивной терапии, принятой на конференции в Чикаго в 1992 г. – диагноз правомочен при наличии двух или более критериев, указанных в таблице (табл. 46). На основании клинических данных можно выделить две его разновидности: I – преобладание провоспалительной реакции (фебрильная температура, лейкоцитоз и/или смещение лейкоцитарной формулы влево), II – преобладание противовоспалительной реакции (гипотермия, лейкопения и/или лимфопения).

Помимо ССВР о дисфункции иммунитета будут свидетельствовать минимальные проявления **синдрома «цитокинового шторма»**, представленные в таблице (табл. 47). Помимо этого, выделяют ряд синдромов, ассоциированных с цитокиновой дисрегуляцией.

Таблица 46

Критерии синдрома системного воспалительного ответа

Значение	Показатель	
	I	II
Температура тела	> 38 °С (фебрильная температура)	< 36 °С (гипотермия)
Частота сердечных сокращений	> 90/мин (тахикардия)	
Частота дыхания	> 20/мин или содержание диоксида углерода в крови < 32 mmHg или сатурация < 93%	
Клинический анализ крови	Лейкоцитоз >12×10 ⁹ / л или смещение лейкоцитарной формулы влево	лейкопения <4×10 ⁹ /л

Таблица 47

Клинические проявления цитокинового шторма

Симптом	Показатель
Лихорадка	максимальный подъем температуры тела >38,5°С или ≤ 36 °С (гипотермия)
Тахикардия	≥ 90/мин
Дыхательная недостаточность	Одышка ≥ 20/мин или содержание диоксида углерода в крови ≤ 32 mmHg или сатурация менее 95%
Гепатомегалия	печень пальпируется ниже края рёберной дуги
Спленомегалия	селезёнка >3 см ниже края рёберной дуги
Лейкоцитоз	>12×10 ⁹ /л
Цитопения с вовлечением более 2 клеточных ростков	НЬ < 90 г/л, нейтрофилы < 1×10 ⁹ /л, тромбоциты < 100×10 ⁹ /л, лимфоцитопения менее 1,0×10 ⁹ /л
НК-клетки, ЦТЛ	Снижение или отсутствие активности
Цитокины ИЛ-6, ИЛ-1β, ФНО, IFNγ, индуцированный IFNγ, CXCL9	Повышены
Уровень растворимого IL-2 (CD25)	> 2400 Ед/мл или очень высокие для своего возраста
С-реактивный белок	Более 5 мг/л.
Ферритин в сыворотке	> 500 мкг/л
ЛДГ, АСТ, АЛТ	Повышены, связаны с поражением ткани
Гемостаз	Фибриноген <1,5 г/л, D-димер более 243 нг/мл
Гипертриглицеридемия	Триглицериды натощак >3,0 ммоль/л или превышение возрастной нормы на >3 стандартных отклонений
Прокальцитонин	Выше 2,0 нг/мл

Синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS) – это процесс, с помощью которого организм противодействует SIRS. Но такая реакция может быть опасной, если она становится чрезмерной. В таком случае возникает иммуносупрессия с активацией оппортунистических инфекций. Клинически это проявляется восприимчивостью к инфекции и/или неспособностью санировать инфекцию с лейкопенией. Патогномичным является гипотермия и кожная анергия. При лабораторных исследованиях определяется лимфопения со снижением пролиферативной и/или синтетической продукции цитокинов Т-хелперами 1 типа в ответ на антигены или специфические Т-клеточные стимулы. Развивается высокий уровень апоптоза лимфоцитов, наблюдается низкий уровень экспрессии HLA-рецепторов на моноцитах, увеличение синтеза ИЛ-10 и ИЛ-4.

Диссонанс, при котором иногда могут наблюдаться как всплески гиперактивности (SIRS), так и иммуносупрессии (CARS), определяет **синдром смешанной антагонистической реакции (MARS)**. Доказано, что прогрессирование и летальный исход при сепсисе обусловлен одновременным высвобождением провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с угнетением адаптивного иммунитета. Обычно такие реакции являются деструктивными и могут приводить к синдрому полиорганной дисфункции и/или анергии.

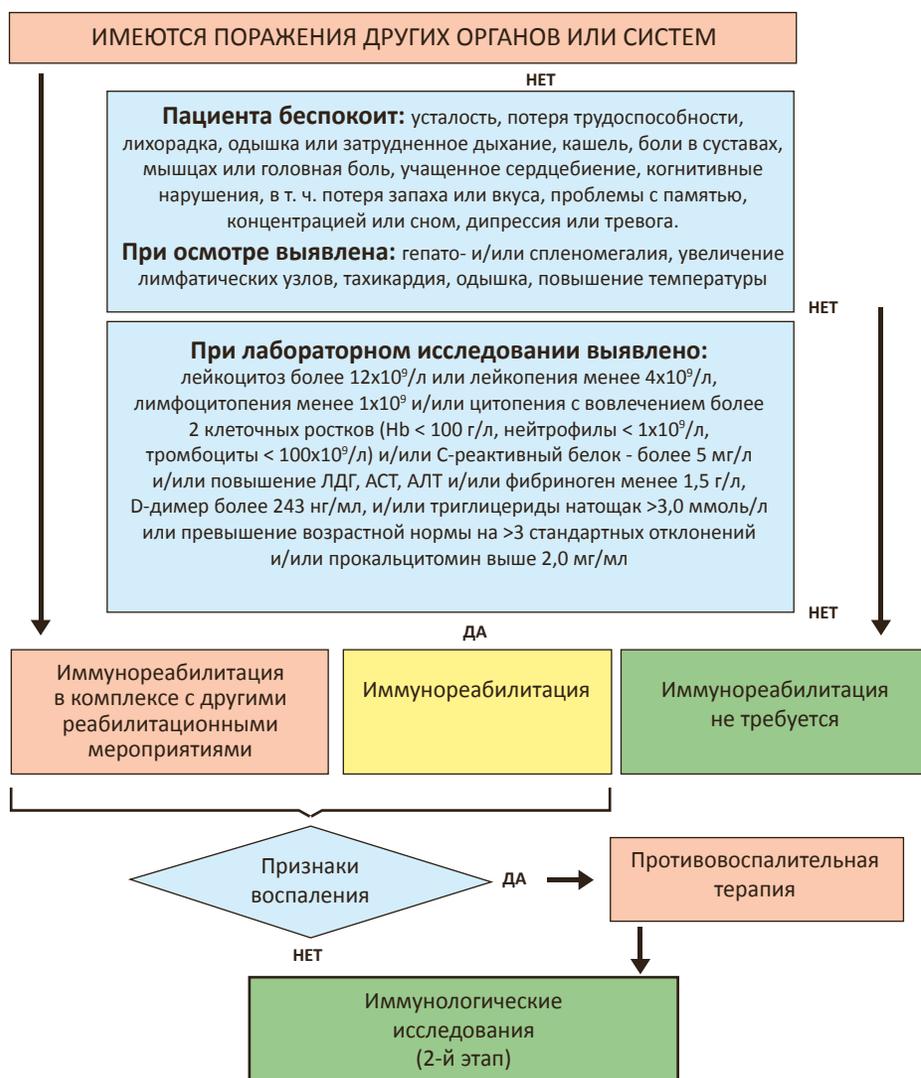
Состояние иммунного паралича наступает в виде **синдрома стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма (PICS)**. На фоне стойкого невыраженного воспаления с дефектами врожденного и адаптивного иммунитета, включая паралич макрофагов, снижение количества и функции NK- и эффекторных Т-клеток с увеличением клеточных супрессоров миелоидного происхождения, усиленным распадом белка, наблюдаются рецидивы инфекции и нарушение регенерации.

Синдром активации макрофагатов (MAS) или синдром вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (HLH) – определен как тяжелое жизнеугрожающее состояние, проявляющееся гемофагоцитозом, панцитопенией, коагулопатией, нарушением функции печени и ЦНС. Однако легкая степень данного синдрома может встречаться достаточно часто. Основные причины инфекционные и ревматические заболевания, иммунодефициты, лекарственные препараты.

Помимо этого, по типу повреждающего механизма можно также выделить гиперреактивные и гипореактивные синдромы, описанные нами выше. Первые связаны с неправильным распознаванием внешних и собственных антигенов, с последующим гиперэргическим (гиперреактивным) иммунным ответом, то есть альтерацией органов и

тканей организма собственной иммунной системой, что ведет к развитию хронического воспаления, аутоиммунных процессов и аллергических заболеваний. Вторая разновидность связана с неспособностью развивать нормальный иммунный ответ, что ведет к развитию иммунодефицитов и, как следствие, проявляется самыми различными специфическими и неспецифическими инфекционными заболеваниями.

Суммарно система отбора для проведения иммунореабилитации представлена на рисунке (рис. 24).



При наличии остаточных явлений системного воспаления проводятся мероприятия по блокированию данных проявлений, которые включают в себя: противовоспалительную диету (табл. 48) детоксикационную и противовоспалительную терапию.

Таблица 48

Противовоспалительная диета

Исключить:	Рекомендовано:
Сахар, маргарины, кондитерский жир. Соль Кондитерские изделия. Торты с масляным кремом, чипсы, картофель-фри. Любые жаренные блюда. Хлебобулочные изделия вафли, печенье. Шоколад и шоколадные конфеты на основе масло-какао.	Продукты, богатые хлорофиллом (все, что имеет зеленый цвет) с высоким уровнем пищевых волокон Капуста. Гречка, семена чиа. Овес, чечевица, фасоль, горох, нут (одна чашка, два раза в неделю). Миндаль, кедровые и другие орехи. Лук, чеснок. Чистый темный шоколад без сахара (какао 70–95% и выше).
Любой хлеб, ржаной хлеб, слоеное и сдобное тесто, пирожки, торты, бисквит, печенье вчерашний выпечки, сухари, сухой бисквит.	Хлеб и сахар исключен.
Жирные сорта мяса (свинина, баранина, утка, гусь), печень, почки, мозги, свиной, бараний, говяжий жир, рыба соленая. Жирные мясные бульоны. Копчености в любом виде, колбасы, ветчина, бекон, мясные консервы и соусы на мясной основе и пр.	Нежирные сорта мяса — говядина, кролик, язык говяжий. Свиное сало соленое (20-30 грамм в день). Птица — курица, индейка. Рыба - жирные сорта рыбы (лосось, скумбрия муксун, чир, белуга, кета, осетрина, севрюга, нельма). Куриный бульон рыбные и грибные бульоны.
Рафинированное растительное масло (пальмовое, подсолнечное, кукурузное, соевое, масло из косточек винограда).	Льняное, рапсовое, оливковое масло одна-две столовые ложки в день (Extra Virgin нерафинированное в темной бутылки с печатью DOP, срок годности не прошел половины).
Жирный творог, соленый и острый сыр, мороженое, сливочное масло.	Кефир.
Очищенные злаки (пшеница, овес, ячмень, рожь, пшено, кукуруза, рис (включая дикий), гречневая крупа.	Семена чиа. Цельнозерновые продукты овес, рис (бурый или коричневый рис), полба, ячмень (перловая крупа), просо, гречиха. Цельнозерновые макаронные изделия, овсяные, ячменные хлопья, каши и прочие блюда из неочищенных круп.
Баклажаны, помидоры, перец, картофель.	Капуста в т.ч. квашеная, брокколи, брюссельская капуста, морковь, тыква, кабачки, свекла, артишок, шпинат, огурцы, лук, чеснок, листовая зелень, горчица.
Сахара, мед, варенье, джемы из спелых и сладких фруктов и ягод, мармелад, пастила, зефир, фруктовые и ягодные соусы.	Груши, яблоки, авокадо, мандарин, апельсин, гранат, грейпфрут. Косточковые (абрикосы, персики, слива, вишня). Сухофрукты — чернослив, курага, инжир, изюм. Черника, брусника, клюква, малина, смородина, клубника, ежевика. Миндаль, грецкие, кедровые орехи, фисташки
Газированные напитки, сладкие напитки, соки	Зеленый, черный чай. Кофе (не более 2 чашек в день)

В качестве детоксикационной терапии рекомендуется внутривенные инфузии тканевого детоксиканта полиоксидония по 6 мг три дня подряд, затем через день, всего 10 инъекций. Возможно применение других внутривенных введений. Для энтеральной детоксикации рекомендуется применение Полисорб в дозе 2 столовые ложки с горкой на 1 прием 3 раза/сут. При этом интервал между применением препарата Полисорб и других лекарственных средств составлял не менее 1–2 ч, 10 дней.

Противовоспалительная терапия подразумевает применение нестероидных противовоспалительных средств, антигистаминных препаратов, средств, угнетающих активность нейтрофилов – колхицина, как блокатора инфламасом, галавита, как препарата, нормализующего работу макрофагов.

Нестероидные противовоспалительные препараты: малые дозы аспирина (кардиомагнил) 1 табл. препарата в дозе 150 мг, 1 раз в сутки, 10 дней, затем – по 1 табл. препарата в дозе 75 мг, 1 раз в сутки длительно. Парацетамол по 0,5–1 г до 4 раз в сутки 5–7 дней. Индометацин по 50 мг 3 раза в сутки, 5–7 дней и др.

Антигистаминные препараты: Цетиризин 10 мг 1 раз в сутки, до 20 дней. Левоцетиризин 5 мг 1 раз в сутки, до 20 дней. Дезлоратадин 5 мг 1 раз в сутки, до 20 дней и др.

При увеличении нейтрофилов *колхицин* по 1 мг в первый день – 1 табл. утром и 2 табл. вечером, во 2-й и 3-й дни – 2 по 1 табл. утром и вечером, в 4-й и последующие дни – по 1 табл. в вечером, до 20 дней.

При увеличении моноцитов *галавит* только парентерально в/м по 100 мг ежедневно 5 инъекций, затем по 100 мг через день 15 инъекций.

С целью улучшения трофики тканей, уменьшения отека, повышения эластичности рубцово-измененных участков как можно раньше необходимо проводить курс лечения *лонгидазы* (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 3000 МЕ внутримышечно по 1 инъекции 1 раз в 5 дней, 15 инъекций). За счет ее применения увеличивается проницаемость тканей, устраняются контрактуры и спайки, увеличивается подвижность суставов. Эффект наиболее выражен в начальных стадиях патологического процесса.

Все препараты применяются согласно инструкциям. Обычный курс лечения составляет до 10 дней. После чего необходимо оценить эффект лечения. При отсутствии эффекта рекомендуется применение глюкокортикостероидов коротким курсом 1–3 дня (дексаметазон в дозе 8–12 мг/сутки или аналог в эквивалентной дозе) внутривенно в зависимости от выраженности системной воспалительной реакции.

При купировании воспаления проводятся иммунологические исследования с решением вопроса о применении иммунотерапии (этап 2 и 3).

2 этап

Определение иммунотипов. Системная иммунотерапия

До проведения иммунотерапии с целью решения вопроса о методах и объеме иммунотерапии проводятся иммунологические исследования.

Иммунологические исследования проходят в две стадии. Первая стадия подразумевает оценку состояния иммунной системы с выделением определенных иммунотипов с последующим применением системных иммуностимулирующих и иммунометаболических препаратов (2-й этап). При недостаточности данных, или при отсутствии эффекта от проводимой иммунотерапии проводится вторая стадия исследований (3-й этап).

На втором этапе проводится исследование количества основных популяций клеток иммунной системы. При этом для всех популяций клеток оценивается их абсолютное количество. Показатели, полученные различными методами, оцениваются качественно (повышено/норма/понижено).

В зависимости от количества нейтрофилов, моноцитов, В- Т- и НК лимфоцитов и концентрации иммуноглобулинов необходимо определить пациентов к одному из шести иммунотипов (табл. 22).

Как предварительную оценку определения нарушения дифференцировки Т- и В-лимфоцитов при отсутствии необходимого оборудования (проточного цитометра), вместе с развернутым анализом крови можно проводить определение TREC и KREC (табл. 49).

Таблица 49

Нормативные показатели TREC и KREC у взрослых

Показатель		Возраст (лет)			
		18-24	25-45	45-60	старше 60
TREC	кровь	35,35	11,21	0,18	0,21
	сухие пятна	15,6	3,8	0,26	0,18
KREC	кровь	16,77	12,57		5,67
	сухие пятна	2,25			

Снижение количества TREC и/или KREC свидетельствует о нарушениях клеточного и/или гуморального звена иммунитета. Особого внимания заслуживают взрослые с отсутствием TREC и KREC,

т.к. согласно нашим исследованиям в этой группе, очень высокий риск развития смертельных исходов в острый период заболеваний.

Алгоритм ведения пациентов с различными иммунотипами представлен на рисунке (рис. 25).



Рис. 25. Алгоритм ведения иммунореабилитации на 2-м этапе

Для иммунотипов с активацией врожденного и гиперреакцией адаптивного иммунитета показана терапия 1-го этапа.

При активации адаптивного иммунитета необходимо проведение метаболической терапии и мероприятий, направленных на нормализацию микробиоты кишечника. Метаболическая терапия подразумевает применение селективных иммунометаболических препаратов (инозин пранобекс, деринат, ферровир) и комплекса препаратов, обеспечивающих пластические и энергетические процессы в клетках.

Энергетические процессы в клетке наиболее эффективно активирует цитофлавин. Пластические процессы оптимально поддерживают витаминные комплексы с большим содержанием витаминов,

например Берокка Плюс: 1 таблетка в день, продолжительность курса составляет 30 дней.

Для нормализации микробиоты кишечника помимо противовоспалительной диеты (см. выше) в курс реабилитации необходимо включить малые дозы лактулозы и/или пребиотик хилак форте. Применение пробиотиков при иммунореабилитации ограничено.

При ареактивном и иммунодефицитном иммунотипе, наряду с метаболической терапией и нормализацией микробиоты, применяются иммуностимуляторы. Оптимальным является применение синтетического препарата широкого спектра действия, с точно известным механизмом действия – глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид).

Помимо иммуностимуляторов, при нарушениях Т-клеточного иммунитета необходимо применять гормоны тимуса или их аналоги.

При выявлении грубых количественных (относительных и/или абсолютных) нарушений отдельных популяций клеток или при несоответствии иммунологических проявлений с патофизиологическим развитием патологического процесса, или при отсутствии эффекта от иммунотерапии у пациентов с дисрегуляторным иммунотипом необходимо провести топическую диагностику иммунных нарушений, т.е. перейти на 3-й этап иммунореабилитации

3 Этап

Проведение таргетной иммунотерапии с учетом топической диагностики иммунных нарушений.

В настоящее время с помощью проточной цитометрии используя различные наборы моноклональных антител возможно дифференцировать практически любые виды клеток определить их функциональную активность, а также определить локализацию и распространенность нарушений иммунной системы, т.е. провести топическую диагностику иммунных нарушений (см. выше). Лабораторные исследования позволяют получить информацию о количестве различных субпопуляций клеток иммунной системы и определить их функциональную активность с определением различных активационных маркеров и в соответствии с этим провести таргетную иммунотропную терапию.

Подбор препаратов происходит в зависимости от выявленных нарушений при оценке популяции различных клеток иммунной системы (табл. 50).

В качестве препаратов для иммунореабилитации применяется группа цитокинов (альфа- и гамма-интерфероны, колониестимулирующие факторы, интерлейкин-2 и фактор некроза опухоли)

и внутривенные иммуноглобулины, гормоны тимуса. В некоторых случаях наличие того или иного активационного маркера требует применения таргетных препаратов.

Таблица 50

**Наборы моноклональных антител для
характеристики клеток иммунной системы**

Популяция клеток	Рекомендуемый набор моноклональных антител
Общая характеристика лимфоцитов	CD3/CD4/CD8/CD45/CD25. CD3/CD16+56/CD19/CD45/HLA-DR. CD4/CD19/CD56/CD8/CD3/CD45. CD45/CD16/CD56/CD19/CD14/CD4/CD8/CD3
Моноциты	CD14/CD64/CD16/CD45/HLA-DR. CD64/CD195/CD184/HLA-DR/CD16/CD14/CD45
Дендритные клетки	HLA-DR/CD45/CD16/CD1c/CD11c/Clec9A/CD123
Нейтрофилы	CD3/CD16/CD8/CD56/CD11b. CD15/CD45/CD294/CD16/CD33/CD11b/PD-L1/CD62L
НК- и НКТ-клетки	CD3/CD16/CD8/CD56/CD57. CD57/CD94/CD62L/CD56/CD16/CD8/CD3/CD45
Цитотоксические Т-лимфоциты	CD3/CD4/CD8/CD45RA/CD57. CD57/CD45/CD45RA/CCR7/CD28/PD1/CD27/CD4/CD8/CD3
Т-хелперы	CD3/CD4/CD25/CD127/CD62L. CD31/CD197/CD45RA/CD8a/CD4/CD3/CD45
Т-регуляторные	CD45RA/CD25/CD62L/CD39/CD127/CD4/CD3/CD45
В-лимфоциты	CD19/CD27/CD5/CD23/CD45 IgD/CD38/CD19/CD27/CD24/CD5 IgM/CD45/IgD/CD21/CD19/CD27/CD24/CD38

Алгоритм применения препаратов представлен на рисунке (рис. 26).

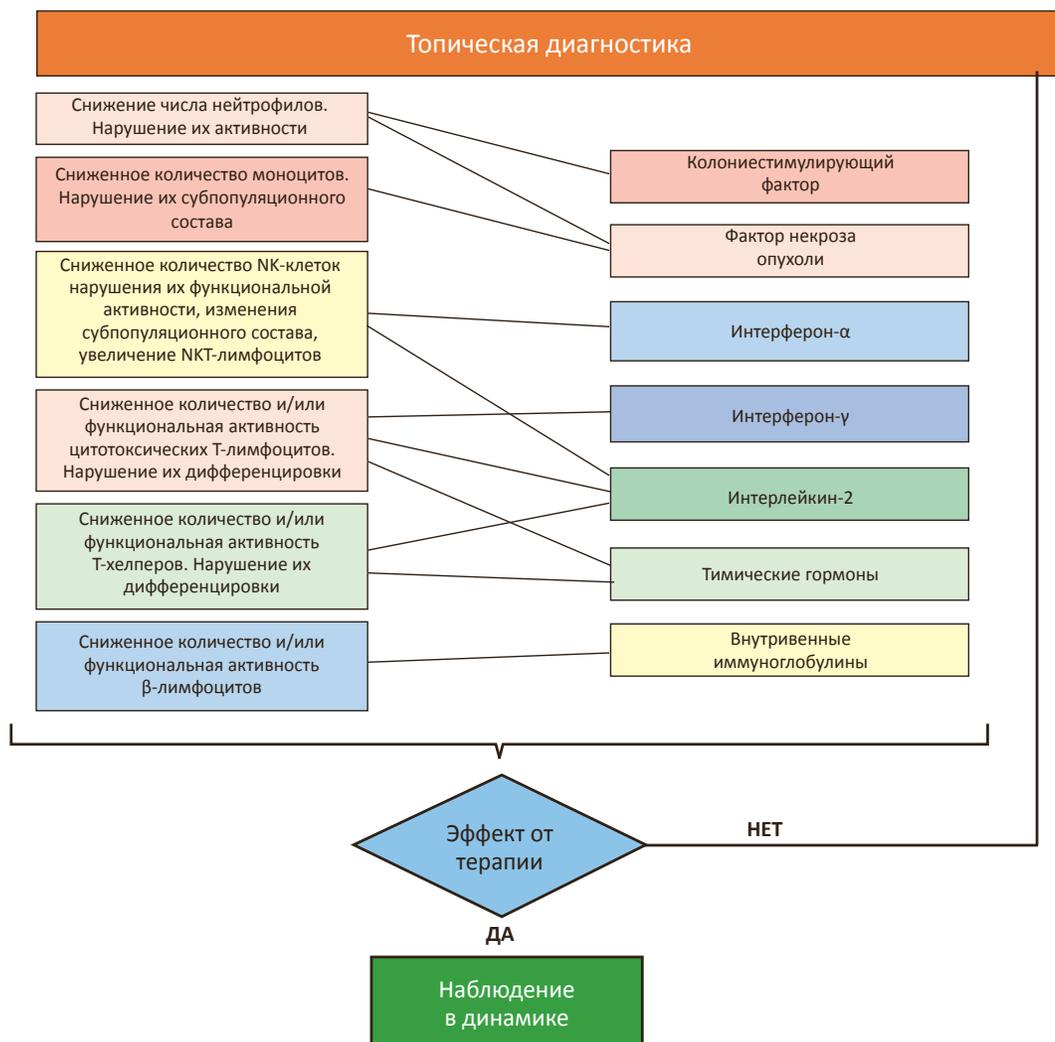


Рис. 26. Алгоритм ведения иммунореабилитации на 3-м этапе

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленюк В.Д., Савченко А.А., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В. Особенности фенотипа В-лимфоцитов крови в зависимости от исхода распространенного гнойного перитонита. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11(3): 454-462. DOI: 10.15789/2220-7619-CBC-1397
2. Беленюк В.Д., Савченко А.А., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В. Зависимость фенотипа Т-лимфоцитов крови от исхода распространенного гнойного перитонита. *Российский иммунологический журнал*. 2019; 13(4): 65-72. DOI: 10.31857/S102872210007041-0
3. Борисов А.Г. Кластерный анализ типов иммунных нарушений при инфекционно-воспалительных заболеваниях. *Российский иммунологический журнал*. 2014; 8(4): 1002-1011.
4. Борисов А.Г. Клиническая характеристика нарушения функции иммунной системы. *Медицинская иммунология*. 2013; 15(1): 45-50.
5. Борисов А.Г., Савченко А.А. Особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета при остром и хроническом вирусном гепатите В. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012; 3-2 (85): 53-57.
6. Борисов А.Г., Савченко А.А. Скрининг-тестирование с использованием программы «МедТест» для оценки состояния здоровья при проведении диспансеризации. *Врач и информационные технологии*. 2013; 1: 42-48
7. Борисов А.Г., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. Особенности иммунного реагирования при вирусных инфекциях. *Инфекция и иммунитет*. 2015; 5(2): 148-156.
8. Борисов А.Г., Савченко А.А., Смирнова С.В. К вопросу о классификации нарушений функционального состояния иммунной системы. *Сибирский медицинский журнал*. 2008; 23(3) (выпуск 1): 13-18.
9. Борисов А.Г., Савченко А.А., Соколовская В.К. Заболеваемость, связанная с нарушениями функции иммунной системы (на примере Красноярского края). *Здравоохранение Российской Федерации*. 2014; 58(6): 38-41.
10. Борисов А.Г., Савченко А.А., Тихонова Е.П., Кудрявцев И.В., Калинина Ю.С. Анализ экспрессии CD57 и CD279 цитотоксическими Т-лимфоцитами различного уровня дифференцировки у больных ветряной оспой. *Инфекционные болезни*. 2017; 15(4): 26-32.
11. Борисов А.Г., Савченко А.А., Черданцев Д.В., Здзитовецкий Д.Э., Первова О.В., Кудрявцев И.В., Беленюк В.Д., Шапкина В.А. Типы иммунного реагирования при распространенном гнойном перитоните (с комментарием). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016; 9: 28-34.
12. Борисов С.А., Савченко А.А., Каспаров Э.В., Борисов А.Г. Особенности фенотипа Т-лимфоцитов у больных с пролежнями. *Политравма / Polytrauma*. 2021; 2: 67-74. DOI: 10.24412/1819-1495-2021-2-67-74
13. Борисов С.А., Савченко А.А., Каспаров Э.В., Фокин В.А., Маценко М.В., Кудрявцев И.В., Борисов А.Г. Особенности фенотипа В-лимфоцитов крови у больных с пролежнями. *Российский иммунологический журнал*. 2020; 23(4): 419-428. DOI: 10.46235/1028-7221-449-FOP

14. Головкин А.С., Кудрявцев И.В., Дмитриев А.В., Калинина О.В. Фиброзные изменения сердечно-сосудистой и дыхательной систем после перенесенной COVID-19: вклад факторов иммунной системы и генетическая предрасположенность. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(10): 214-220. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4087.
15. Головкин А.С., Кудрявцев И.В., Федотов П.А., Калинина О.В. Новые аспекты влияния факторов иммунитета и микробиома на реакции отторжения трансплантированного сердца. Российский кардиологический журнал. 2022; 27(8): 135-141. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4806.
16. Головкин А.С., Матвеева В.Г., Кудрявцев И.В., Григорьев Е.В., Великанова Е.А., Байракова Ю.В. Субпопуляции моноцитов крови при неосложненном течении периоперационного периода коронарного шунтирования. Медицинская иммунология. 2012; 14(4-5): 305-312.
17. Головкин А.С., Серебрякова М.К., Жидулева Е.В., Муртазалиева П.М., Титов В.А., Иртюга О.Б., Моисеева О.М., Кробинец И.И., Кудрявцев И.В. Экспрессия рецепторов пуринергического сигналинга на Т-лимфоцитах периферической крови здоровых доноров. Трансляционная медицина. 2017; 4(5): 46-60.
18. Давыдова Н.В., Продеус А.П., Образцов И.В., Кудлай Д.А., Корсунский И.А. Референсные значения концентрации TREC и KREC у взрослых. Врач. 2021; 32 (6): 21-28.
19. Екатеринчева О.Л., Малкова А.М., Карев В.Е., Кудрявцев И.В., Зинченко Ю.С., Потепун Т.Б., Кудлай Д.А., Старшинова А.А. Особенности диагностики туберкулеза на фоне COVID-19. Журнал инфектологии. 2021; 13(1): 117-123. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-117-123.
20. Заботина Т.Н. Иммунологические нарушения у онкологических больных как основа таргетной иммунотерапии. В книге: Опухолевые маркеры: фундаментальные и клинические аспекты. Материалы конференции, посвященной памяти советского и российского ученого Гарри Израйлевича Абелева. 2018: 34-35.
21. Зурочка А.В., Хайдуков С.В. Изменение представлений об оценке иммунного статуса человека, новые проблемы и подходы к их решению. Медицинская иммунология. 2007; 9(2-3): 339-340.
22. Клеменков А.С., Фурсова Я.Е., Клеменков С.В., Каспаров Э.В., Кубушко И.В. Влияние общих пресных ванн и физических тренировок при разной длительности назначения на физическую работоспособность больных стабильной стенокардией с нарушением ритма. Фундаментальные исследования. 2006; 3: 13.
23. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант. 2008.
24. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов / В.А. Козлов, Е.П. Тихонова, А.А. Савченко, И.В. Кудрявцев, Н.В. Андропова, Е.Н. Анисимова, А.С. Головкин, Д.В. Демина, Д.Э. Здзитовецкий, Ю.С. Калинина, Э.В. Каспаров, И.Г. Козлов, И.А. Корсунский, Д.А. Кудлай, Т.Ю. Кузьмина, Н.С. Миноранская, А.П. Продеус, Э.П. Старикова, Д.В. Черданцев, А.Б. Чесноков, П.А. Шестерня, А.Г. Борисов. Красноярск: Поликор. 2021. DOI:10.17513/np.518

25. Клиническая иммунология / В.А. Козлов, А.А. Савченко, И.В. Кудрявцев, И.Г. Козлов, Д.А. Кудлай, А.П. Продеус, А.Г. Борисов. Красноярск: Поликор. 2020.
26. Козлов В.А. Очерки о функциональной настроенности иммунной системы. Красноярск: Поликор. 2022.
27. Кудрявцев И.В. Т-клетки памяти: основные популяции и стадии дифференцировки. Российский иммунологический журнал. 2014; 8(4): 947-964.
28. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Волков А.Е., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Полевщиков А.В. Анализ уровня экспрессии CD56 и CD57 цитотоксическими Т-лимфоцитами различного уровня дифференцировки. Тихоокеанский медицинский журнал. 2015; 2(60): 30-35.
29. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Васильева Е.В., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Тотолян А.А. Фенотипическая характеристика цитотоксических Т-лимфоцитов: регуляторные и эффекторные молекулы. Медицинская иммунология. 2018; 20(2): 227-240. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-227-240.
30. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Кробинец И.И., Рак А.Я., Савченко А.А., Серебрякова М.К. Особенности экспрессии поверхностных рецепторов семейства KLR цитотоксическими Т-клетками различного уровня дифференцировки. Российский иммунологический журнал. 2016; 10(3): 297-302.
31. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К. Определение основных субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов методом многоцветной проточной цитометрии. Медицинская иммунология. 2015; 17 (6): 525-538.
32. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Тотолян А.А. Хемокиновые рецепторы на Т-хелперах различного уровня дифференцировки: основные субпопуляции. Медицинская иммунология. 2016; 18 (3): 239-250. DOI: 10.15789/1563-0625-2016-3-239-250.
33. Кудрявцев И.В., Головкин А.С., Тотолян А.А. Т-хелперы и их клетки-мишени при COVID-19. Инфекция и иммунитет. 2022; 12(3): 409-426. DOI: 10.15789/2220-7619-ТНС-1882.
34. Кудрявцев И.В., Елезов Д.С. Анализ основных популяций цитотоксических Т-лимфоцитов периферической крови на основании уровня экспрессии CD27, CD28, CD45R0 и CD62L. Российский иммунологический журнал. 2013; 7 (2-3): 57-61.
35. Кудрявцев И.В., Ильвес А.Г., Борисов А.Г., Минеев К.К., Петров А.М., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Столяров И.Д. ССР6-позитивные Т-хелперы периферической крови при рассеянном склерозе. Цитокины и воспаление. 2016; 15(2): 166-172.
36. Кудрявцев И.В., Ильвес А.Г., Кробинец И.И., Минеев К.К., Серебрякова М.К., Петров А.М., Столяров И.Д. Изменения в субпопуляционном составе В-лимфоцитов периферической крови при рассеянном склерозе. Российский иммунологический журнал. 2017; 11(2): 150-154.
37. Кудрявцев И.В., Полевщиков А.В. Эволюция каскада комплемента: ранние этапы. Цитокины и воспаление. 2005; 4(1): 11-21.

38. Кудрявцев И.В., Савицкий В.П. Многоцветный анализ основных субпопуляций Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток методом проточной цитофлуориметрии. *Российский иммунологический журнал*. 2012; 6(14): 94-97.
39. Кудрявцев И.В., Субботовская А.И. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шестицветного цитофлуориметрического анализа. *Медицинская иммунология*. 2015; 17(1): 19-26.
40. Малкова А.М., Старшинова А.А., Кудрявцев И.В., Довгальок И.Ф., Зинченко Ю.С., Кудлай Д.А. Возможности иммунотерапии в лечении COVID-19. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2021; 20(3): 158-168. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-158-168.
41. Маев И.В., Цуканов В.В., Третьякова О.В., Каспаров Э.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Н.Г., Васютин А.В. Терапевтические аспекты лечения язвенных кровотечений. *Фарматека*. 2012; 2(235): 56-59.
42. Пашнина И.А., Кшнясев И.А., Козлова Е.С., Скоробогатова О.В. Экспрессия CD5 на В-лимфоцитах у детей с различной активностью ювенильного идиопатического артрита. *Российский иммунологический журнал*. 2014; 8(2): 129-131.
43. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях / Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Екатеринбург: УроРАН. 2018.
44. Радкевич А.А., Каспарова И.Э., Винник Ю.С., Горбунов Н.А., Каспаров Э.В., Усольцев Д.М., Иванов В.А., Галонский В.Г. Репаративный десмогенез после замещения соединительно-тканых дефектов тканевыми имплантатами из никелида титана. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2009; 91(8): 151-153.
45. Савченко А.А., Тихонова Е.П., Беленюк В.Д., Анисимова А.А., Борисов А.Г. Особенности фенотипа В-лимфоцитов у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от генотипа вируса (до и после лечения препаратами прямого противовирусного действия). *Инфекционные болезни*. 2022; 20(1): 74-81. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-1-74-81.
46. Савченко А.А., Каспаров Э.В., Коченов Д.А., Гоголашвили Н.Г., Беленюк В.Д., Садовский И.С., Мастерова А.А., Елистратова Т.А., Круглова О.С., Борисов А.Г. Технология отбора пациентов, перенесших COVID-19, для проведения иммуноактивной терапии. *Красноярск*, 2022.
47. Савченко А.А., Каспаров Э.В., Тихонова Е.П., Гоголашвили Н.Г., Головкин А.С., Иванова Е.Б., Кудрявцев И.В., Гребенников С.В., Кузьмина Т.В., Калинина Ю.С., Федюкович Н.В., Мастерова А.А., Борисов С.А., Беленюк В.Д., Перетятыко О.В., Борисов А.Г. Иммунореабилитация больных, перенесших COVID-19. *Красноярск*, 2021.
48. Савченко А.А., Цуканов В.В., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В., Тонких Ю.Л., Беленюк В.Д. Зависимость фенотипического состава Т-лимфоцитов у больных хроническим вирусным гепатитом С от генотипа вируса (в динамике лечения препаратами прямого противовирусного действия). *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11 (6): 1141–1151.
49. Савченко А.А., Борисов А.Г., Беленюк В.Д., Мошев А.В. Изменение субпопуляционного состава и фагоцитарной активности моноцитов у больных раком почки при воздействии метаболитов *in vitro*. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021; 171(3): 344-348. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-3-344-348

50. Савченко А.А., Гриценко О.Д., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В., Серебрякова М.К., Мастерова А.А., Шестерня П.А. Особенности субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у больных анкилозирующим спондилитом на фоне генно-инженерной биологической терапии. Медицинская иммунология. 2021; 23(6): 1319-1332. DOI: 10.15789/1563-0625-FOT-2349
51. Савченко А.А., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В., Мошев А.В. Зависимость фенотипа и хемилюминесцентной активности моноцитов от количества Т-регуляторных клеток у больных раком почки. Медицинская иммунология. 2020; 22(2): 347-356. DOI: 10.15789/1563-0625-DOP-1890
52. Савченко А.А., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В., Беленюк В.Д. Фенотип НК-клеток в динамике послеоперационного периода у больных перитонитом в зависимости от исхода заболевания. Инфекция и иммунитет. 2019; 9(3-4): 539-548. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-539-548.
53. Савченко А.А., Каспаров Э.В., Борисов С.А., Маценко М.В., Борисов А.Г. Оценка состояния иммунной системы по общему анализу крови (Медицинская технология). Красноярск, 2018.
54. Савченко А.А., Борисов А.Г., Анисимова Е.Н., Беленюк В.Д., Кудрявцев И.В., Решетников И.В., Квятковская С.В., Цейликман В.Э., Зорин А.Н. Исследование фенотипа лейкоцитов крови у больных онихомикозами с помощью метода НЕМАТОFLOW. Инфекция и иммунитет. 2015; 5(4): 339-348.
55. Савченко А.А., Борисов А.Г., Здитовецкий Д.Э., Кудрявцев И.В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета в зависимости от исхода распространенного гнойного перитонита. Инфекция и иммунитет. 2015; 5(1): 63-70.
56. Савченко А.А., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В., Мошев А.В. Роль Т- и В-клеточного иммунитета в патогенезе онкологических заболеваний. Вопросы онкологии. 2015; 61(6): 867-875.
57. Савченко А.А., Борисов А.Г., Модестов А.А., Мошев А.В., Кудрявцев И.В., Тоначева О.Г., Кошечев В.Н. Фенотипический состав и хемилюминесцентная активность моноцитов у больных почечноклеточным раком. Медицинская иммунология. 2015; 17(2): 141-150.
58. Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Борисов А.Г. Методы оценки и роль респираторного взрыва в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний. Инфекция и иммунитет. 2017; 7(4): 327-340.
59. Савченко А.А., Модестов А.А., Мошев А.В., Тоначева О.Г., Борисов А.Г. Цитометрический анализ НК- и НКТ-клеток у больных почечноклеточным раком. Российский иммунологический журнал. 2014; 8(4): 1012-1018.
60. Савченко А.А., Цхай В.Б., Круглова Д.Ю., Борисов А.Г. Иммунологические показатели при моноинфекции вирусом папилломы человека и сочетанной папилломавирусной и урогенитальной инфекции. Инфекция и иммунитет. 2014; 4(3): 241-248.
61. Савченко А.А., Здитовецкий Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета у больных с распространенным гнойным перитонитом. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2012; 85(3-2): 159-163.

62. Савченко А.А., Борисов А.Г. Основы клинической иммунометаболомики. Новосибирск: Наука, 2012.
63. Серебрякова М.К., Борисов А.Г., Кробинец И.И., Прозоровская Е.Л., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. Эффекторные и регуляторные молекулы Т-хелперов различного уровня дифференцировки. Российский иммунологический журнал. 2015; 9(2-2): 99-104.
64. Смирнова О.В., Титова Н.М., Каспаров Э.В., Елманова Н.Г. Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов в прогрессировании механической желтухи в зависимости от уровня билирубина и генеза желтухи. Медицинская иммунология. 2016; 18(3): 269-278.
65. Тихонова Е.П., Савченко А., Кузьмина Т.Ю., Калинина Ю.С., Дьяченко Н.А., Мастерова А.А., Беленюк В.Д., Борисов А.Г., Попилов М.А. Применение энтеросорбентов в иммунореабилитации больных, переболевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021; 10(4): 29-37. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-4-00-00
66. Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Петричук С.В., Закиров Р.Ш., Курбатова О.В., Копыльцова Е.А., Комах Ю.А. Изменение уровня субпопуляций Т-регуляторных клеток и Т-хелперов 17 в периферической крови здоровых людей в зависимости от возраста. Медицинская иммунология. 2017; 19(4): 409-420.
67. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2000.
68. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: Руководство для врачей. ГЭОТАР-Медиа, 2009.
69. Хайдуков С.В. Подходы к стандартизации метода проточной цитометрии для иммунофенотипирования. Настройка цитометров и подготовка протоколов для анализа. Медицинская иммунология. 2007; 9(6): 569-574.
70. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Расширение возможностей метода проточной цитометрии для клинико-иммунологической практики. Медицинская иммунология. 2008; 10(1): 5-12.
71. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Цитометрический анализ субпопуляций Т-хелперов (Th1, Th2, Treg, Th17, Т-хелперы активированные). Медицинская иммунология. 2011; 13(1): 7-16.
72. Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Тотолян Арег А., Черешнев В.А. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (методом многоцветного цитометрического анализа). Медицинская иммунология. 2009; 11(2-3): 227-238.
73. Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Черешнев В.А. Многоцветный цитометрический анализ. идентификация Т-клеток и их субпопуляций по экспрессии $\alpha\beta$ -TCR и $\gamma\delta$ -TCR. Медицинская иммунология. 2008; 10(2-3): 115-124.

74. Цуканов В.В., Родина Д.В., Борисов А.Г., Савченко А.А. Взаимосвязь иммунологических показателей и степени вирусной нагрузки при остром вирусном гепатите В. *Медицинская иммунология*. 2011; 13(2-3): 181-188.
75. Цхай В.Б., Круглова Д.Ю., Борисов А.Г., Савченко А.А. Некоторые иммунологические показатели при патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. *Медицинская иммунология*. 2012; 14(3): 207-212.
76. Abbas A.K., Lichtman A. H. *Basic Immunology* 2-ed. Elsevier, 2004.
77. Apostolidou S., Harbauer T., Lasch P., Biermann D., Hempel M., Lütgehetmann M., Pfefferle S., Herrmann J., Ruffer A., Reinshagen K., Kozlik-Feldmann R., Gieras A., Kniep I., Oh J., Singer D., Ebenebe C.U., Kobbe R. Fatal COVID-19 in a Child with Persistence of SARS-CoV-2 Despite Extensive Multidisciplinary Treatment: A Case Report. *Children (Basel)*. 2021; 8(7): 564.
78. Bonaccorsi I., Carrega P., Venanzi Rullo E., Ducatelli R., Falco M., Freni J., Miceli M., Cavaliere R., Fontana V., Versace A., Caramori G., David A., Nunnari G., Ferlazzo G. HLA-C*17 in COVID-19 patients: Hints for associations with severe clinical outcome and cardiovascular risk. *Immunol. Lett.* 2021; 234: 44-46.
79. Bozzano F., Dentone C., Perrone C., Di Biagio A., Fenoglio D., Parodi A., Mikulska M., Bruzzone B., Giacobbe D.R., Vena A., Taramasso L., Nicolini L., Patroniti N., Pelosi P., Gratarola A., De Palma R., Filaci G., Bassetti M., De Maria A.; GECOVID study group. Extensive activation, tissue trafficking, turnover and functional impairment of NK cells in COVID-19 patients at disease onset associates with subsequent disease severity. *PLoS Pathog.* 2021; 17(4): e1009448.
80. Brant A.C., Tian W., Majerciak V., Yang W., Zheng Z.M. SARS-CoV-2: from its discovery to genome structure, transcription, and replication. *Cell Biosci.* 2021; 11(1): 136.
81. Braun J., Loyal L., Frentsch M., Wendisch D., Georg P., Kurth F., Hippenstiel S., Dingeldey M., Kruse B., Fauchere F., Baysal E., Mangold M., Henze L., Lauster R., Mall M.A., Beyer K., Röhm J., Voigt S., Schmitz J., Miltenyi S., Demuth I., Müller M.A., Hocke A., Witzentrath M., Suttorp N., Kern F., Reimer U., Wenschuh H., Drosten C., Corman V.M., Giesecke-Thiel C., Sander L.E., Thiel A. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*. 2020; 587(7833): 270-274.
82. Burmester G.-R., Pezzutto An. *Color Atlas of Immunology*. Thieme, 2003.
83. Cañete P.F., Vinuesa C.G. COVID-19 Makes B Cells Forget, but T Cells Remember. *Cell*. 2020; 183(1): 13-15.
84. Chiodini P.L., Moody A.H., Manser D.W. *Atlas of medical Helminthology and Protozoology*. Edinburgh, 2003.
85. Cox R.J., Brokstad K.A. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20(10): 581-582.
86. De Biasi S., Lo Tartaro D., Meschiari M., Gibellini L., Bellinazzi C., Borella R., Fidanza L., Mattioli M., Paolini A., Gozzi L., Jaacoub D., Faltoni M., Volpi S., Milić J., Sita M., Sarti M., Pucillo C., Girardis M., Guaraldi G., Mussini C., Cossarizza A. Expansion of plasmablasts and loss of memory B cells in peripheral blood from COVID-19 patients with pneumonia. *Eur. J. Immunol.* 2020; 50(9): 1283-1294.

87. Diebold M., Martinez A.E., Adam K.M., Bassetti S., Osthoff M., Kassi E., Steiger J., Pargger H., Siegemund M., Battegay M., Khanna N., Schaub S., Wesch C., Dickenmann M., Weisser M. Temporal trends of COVID-19 related in-hospital mortality and demographics in Switzerland - a retrospective single centre cohort study. *Swiss Med. Wkly.* 2021; 151: w20572.
88. Fischer F.A., Chen K.W., Bezbradica J.S. Posttranslational and Therapeutic Control of Gasdermin-Mediated Pyroptosis and Inflammation. *Front. Immunol.* 2021; 12: 661162.
89. Galanter W., Rodríguez-Fernández J.M., Chow K., Harford S., Kochendorfer K.M., Pishgar M., Theis J., Zulueta J., Darabi H. Predicting clinical outcomes among hospitalized COVID-19 patients using both local and published models. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2021; 21(1): 224.
90. Gomez H.G., Gonzalez S.M., Londoño J.M., Hoyos N.A., Niño C.D., Leon A.L., Velilla P.A., Rugeles M.T., Jaimes F.A. Immunological characterization of compensatory anti-inflammatory response syndrome in patients with severe sepsis: a longitudinal study. *Crit. Care Med.* 2014; 42(4): 771-780.
91. Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells. ISSCR, 2008.
92. Gutiérrez-Bautista J.F., Rodríguez-Nicolas A., Rosales-Castillo A., Jiménez P., Garrido F., Anderson P., Ruiz-Cabello F., López-Ruz M.Á. Negative Clinical Evolution in COVID-19 Patients Is Frequently Accompanied With an Increased Proportion of Undifferentiated Th Cells and a Strong Underrepresentation of the Th1 Subset. *Front. Immunol.* 2020; 11: 596553.
93. Jiang Y., Wei X., Guan J., Qin S., Wang Z., Lu H., Qian J., Wu L., Chen Y., Chen Y., Lin X. COVID-19 pneumonia: CD8⁺ T and NK cells are decreased in number but compensatory increased in cytotoxic potential. *Clin. Immunol.* 2020; 218: 108516.
94. Jouan Y., Guillon A., Gonzalez L., Perez Y., Boisseau C., Ehrmann S., Ferreira M., Daix T., Jeannet R., François B., Dequin P.F., Si-Tahar M., Baranek T., Paget C. Phenotypical and functional alteration of unconventional T cells in severe COVID-19 patients. *J. Exp. Med.* 2020; 217(12): e20200872.
95. Katzka D.A. Eosinophilic Esophagitis. *Ann. Intern. Med.* 2020; 172(9): ITC65-ITC80.
96. Kaur T., Gandhi T.K., Panigrahi B.K. Automated Diagnosis of COVID-19 Using Deep Features and Parameter Free BAT Optimization. *IEEE J. Transl. Eng. Health Med.* 2021; 9: 1800209.
97. Keogan M.T., Wallace E.M., O'Leary P. *Concise Clinical Immunology for Healthcare Professionals.* New York, 2006.
98. Kudryavtsev I., Serebriakova M., Starshinova A., Zinchenko Y., Basantsova N., Malkova A., Soprun L., Churilov L.P., Yablonskiy P., Shoenfeld Y., Toubi E. Imbalance in B cell and T follicular helper cell subsets in pulmonary sarcoidosis. *Scientific Reports.* 2020; 10(1): 1059. DOI: 10.1038/s41598-020-57741-0.
99. Liu Y., Pan Y., Yin Y., Chen W., Li X. Association of dyslipidemia with the severity and mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Virology.* 2021; 18(1): 157.
100. Lukicheva E.V., Tonkikh J.L., Kasparov E.V., Tsukanov V.V., Vasyutin A.V. Lipid composition of bile, motor functions of the gallbladder and prevalence of biliary

- diseases in native inhabitants and new comers of evenkia. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2011; 4: 23-26.
101. Malkova A., Yablonskiy P., Shoenfeld Y., Kudryavtsev I., Starshinova A., Kudlay D., Zinchenko Y., Glushkova A. Post COVID-19 syndrome in patients with asymptomatic/mild form. *Pathogens*. 2021; 10(11): 1408. DOI: 10.3390/pathogens10111408.
 102. Masselli E., Vitale M. NK cells on the ViP stage of COVID-19. *EBioMedicine*. 2021; 69: 103458.
 103. Meckiff B.J., Ramírez-Suástegui C., Fajardo V., Chee S.J., Kusnadi A., Simon H., Eschweiler S., Grifoni A., Pelosi E., Weiskopf D., Sette A., Ay F., Seumois G., Ottensmeier C.H., Vijayanand P. Imbalance of Regulatory and Cytotoxic SARS-CoV-2-Reactive CD4+ T Cells in COVID-19. *Cell*. 2020; 183(5): 1340-1353.
 104. Mentis A.A., Dalamaga M., Lu C., Polissiou M.G. Saffron for “toning down” COVID-19-related cytokine storm: Hype or hope? A mini-review of current evidence. *Metabol. Open*. 2021; 11: 100111.
 105. Moradi G., Gholami F., Rasouli M.A., Bagheri Amiri F., Moradi Y. How is the iceberg of COVID-19? Results from a rapid literature review. *Med. J. Islam. Repub. Iran*. 2021; 35: 77.
 106. Narasimhan P.B., Marcovecchio P., Hamers A.A.J., Hedrick C.C. Nonclassical Monocytes in Health and Disease. *Annu. Rev. Immunol*. 2019; 37: 439-456.
 107. Németh T., Sperandio M., Mócsai A. Neutrophils as emerging therapeutic targets. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2020; 19(4): 253-275.
 108. Nitesh J., Kashyap R., Surani S.R. What we learned in the past year in managing our COVID-19 patients in intensive care units? *World J. Crit. Care Med*. 2021; 10(4): 81-101.
 109. Peng Y., Mentzer A.J., Liu G., Yao X., Yin Z., Dong D., Dejnirattisai W., Rostron T., Supasa P., Liu C., López-Camacho C., Slon-Campos J., Zhao Y., Stuart D.I., Paesen G.C., Grimes J.M., Antson A.A., Bayfield O.W., Hawkins D.E.D.P., Ker D.S., Wang B., Turtle L., Subramaniam K., Thomson P., Zhang P., Dold C., Ratcliff J., Simmonds P., de Silva T., Sopp P., Wellington D., Rajapaksa U., Chen Y.L., Salio M., Napolitani G., Paes W., Borrow P., Kessler B.M., Fry J.W., Schwabe N.F., Semple M.G., Baillie J.K., Moore S.C., Openshaw P.J.M., Ansari M.A., Dunachie S., Barnes E., Frater J., Kerr G., Goulder P., Lockett T., Levin R., Zhang Y., Jing R., Ho L.P.; Oxford Immunology Network Covid-19 Response T cell Consortium; ISARIC4C Investigators, Cornall R.J., Conlon C.P., Klenerman P., Sreaton G.R., Mongkolsapaya J., McMichael A., Knight J.C., Ogg G., Dong T. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nat. Immunol*. 2020; 21(11): 1336-1345.
 110. Polat C., Ergunay K. Insights into the virologic and immunologic features of SARS-COV-2. *World J. Clin. Cases*. 2021; 9(19): 5007-5018.
 111. Redondo N., Zaldívar-López S., Garrido J.J., Montoya M. SARS-CoV-2 Accessory Proteins in Viral Pathogenesis: Knowns and Unknowns. *Front Immunol*. 2021; 12: 708264.
 112. Renner A., Marth K., Patocka K., Idzko M., Pohl W. COVID-19 in two severe asthmatics receiving benralizumab: busting the eosinophilia myth. *ERJ Open Res*. 2020; 6(4): 00457-2020.

113. Rezaei M., Marjani M., Mahmoudi S., Mortaz E., Mansouri D. Dynamic Changes of Lymphocyte Subsets in the Course of COVID-19. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2021; 182(3): 254-262.
114. Rosell-Díaz A.M., Mateos-Mayo A., Nieto-Benito L.M., Balaguer-Franch I., Hernández de la Torre-Ruiz E., Lainez-Nuez A., Suárez-Fernández R., Bergón-Sendín M. Exanthema and eosinophilia in COVID-19 patients: has viral infection a role in drug induced exanthemas?. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020; 34(10): e561-e563.
115. Ruenjaiman V., Hirankarn N., Palaga T. Innate immunity in COVID-19: Drivers of pathogenesis and potential therapeutic targets. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2021; 39(2): 69-77.
116. Salleh M.Z., Derrick J.P., Deris Z.Z. Structural Evaluation of the Spike Glycoprotein Variants on SARS-CoV-2 Transmission and Immune Evasion. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(14): 7425.
117. Savchenko, A.A.; Tikhonova, E.; Kudryavtsev, I.; Kudlay, D.; Korsunsky, I.; Beleniuk, V.; Borisov, A. TREC/KREC Levels and T and B Lymphocyte Subpopulations in COVID-19 Patients at Different Stages of the Disease. *Viruses.* 2022; 14: 646. DOI:10.3390/v14030646
118. Savchenko A.A., Borisov A.G., Modestov A.A., Moshev A.V., Kudryavtsev I.V., Tonacheva O.G., Koshcheev V.N. Monocytes subpopulations and chemiluminescent activity in patients with renal cell carcinoma. *Medical Immunology (Russia).* 2015; 17(2): 141-150.
119. Sepehrinezhad A., Gorji A., Sahab Negah S. SARS-CoV-2 may trigger inflammasome and pyroptosis in the central nervous system: a mechanistic view of neurotropism. *Inflammopharmacology.* 2021; 29(4): 1049-1059.
120. Sernicola A., Carnicelli G., Di Fraia M., Chello C., Furlan C., Muharremi R., Paolino G., Grieco T. 'Toxic erythema' and eosinophilia associated with tocilizumab therapy in a COVID-19 patient. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020; 34(8): e368-e370.
121. Simara P., Tesarova L., Tapuchova I., Celerova J., Koutna I. T-Cell Activation: Post-Infection Diagnostic Tool for COVID-19. *Folia Biol. (Praha).* 2021; 67(1): 16-27.
122. Singh L., Bajaj S., Gadewar M., Verma N., Ansari M.N., Saeedan A.S., Kaithwas G., Singh M. Modulation of Host Immune Response Is an Alternative Strategy to Combat SARS-CoV-2 Pathogenesis. *Front. Immunol.* 2021; 12: 660632.
123. Starshinova A.A., Malkova A.M., Basantsova N.Y., Zinchenko Y.S., Kudryavtsev I.V., Ershov G.A., Soprun L.A., Churilov L.P., Yablonskiy P.K., Mayevskaya V.A. Sarcoidosis as an autoimmune disease. *Frontiers in Immunology.* 2020; 10(JAN): 2933. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02933.
124. Syam A.F., Pitoyo C.W., Suhendro S., Zulkarnain B., Indrasari N.D., Aditiansih D., Irawan C., Susilo A., Rumende C.M., Wijaya I.P., Ibrahim F., Rasmin M., Alwi I., Makmun D. Tocilizumab as a Treatment for 'Cytokine Storm Syndrome' in COVID-19: A Case Report. *Acta Med. Indones.* 2021; 53(2): 194-201.
125. Weiskopf D., Schmitz K.S., Raadsen M.P., Grifoni A., Okba N.M.A., Endeman H., van den Akker J.P.C., Molenkamp R., Koopmans M.P.G., van Gorp E.C.M., Haagmans B.L., de Swart R.L., Sette A., de Vries R.D. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci. Immunol.* 2020; 5(48): eabd2071.

126. Westmeier J., Paniskaki K., Karaköse Z., Werner T., Sutter K., Dolff S., Overbeck M., Limmer A., Liu J., Zheng X., Brenner T., Berger M.M., Witzke O., Trilling M., Lu M., Yang D., Babel N., Westhoff T., Dittmer U., Zelinsky G. Impaired Cytotoxic CD8+ T Cell Response in Elderly COVID-19 Patients. *mBio*. 2020; 11(5): e02243-20.
127. Xiong Q., Peng C., Yan X., Yan X., Chen L., Sun B., Jiao S. Characteristics of SARS-CoV-2-specific cytotoxic T cells revealed by single-cell immune profiling of longitudinal COVID-19 blood samples. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020; 5(1): 285.
128. Zhang C.Y., Zhang H.H., Zhao S.L., Wu H.Y., Li H.N., Li W., Yang J. Clinical value of alkaline phosphatase on the surface membrane of neutrophils for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2021; 100(4): 114105.
129. Zheng X., Chen W., Gong F., Chen Y., Chen E. The Role and Mechanism of Pyroptosis and Potential Therapeutic Targets in Sepsis: A Review. *Front. Immunol.* 2021; 12: 711939.
130. Zizza A., Recchia V., Aloisi A., Guido M. Clinical features of COVID-19 and SARS epidemics. A literature review. *J. Prev. Med. Hyg.* 2021; 62(1): E13-E24.

Научное издание

Каспаров, Эдуард Вильямович

Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор

Савченко, Андрей Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор

Кудлай, Дмитрий Анатольевич

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

Кудрявцев, Игорь Владимирович

кандидат биологических наук

Тихонова, Елена Петровна

врач высшей категории, доктор медицинских наук, профессор

Головкин, Алексей Сергеевич

доктор медицинских наук

Борисов, Александр Геннадьевич

врач высшей категории, кандидат медицинских наук

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Оператор электронной верстки – Мойченко Т.Н.

Подписано в печать 27.09.2022 г.
Бумага офсетная 80 г/м². Усл. п. л. 12,25.
Тираж 3000 экз. Заказ № 2009.

Отпечатано в ООО «Версона».
660079, Красноярск, ул. А. Матросова, 30к.
Тел. 235-04-89, e-mail: versona24@yandex.ru.