

# Использование иммуномодуляторов полиоксидония и ликопида у больных эндогенным гиперкортицизмом при наличии клиники вторичного иммунодефицита | Мановицкая А.В., Марова Е.И., Шульженко А.Е. | «РМЖ» №11 от 03.06.2007

[О статье](#)

5571

0

Регулярные выпуски «РМЖ» №11 от 03.06.2007 стр. 905

Рубрика: [Эндокринология](#)

Авторы: Мановицкая А.В, Марова Е.И. , Шульженко А.Е. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

На рубеже XX и XXI веков ухудшение экологической ситуации привело к росту заболеваемости населения. Изменилось клиническое течение инфекционных заболеваний человека за счет появления атипичных и стертых форм, отмечается резистентность к общепринятым методам терапии, условно–патогенные микробы становятся патогенными для человека. Такие изменения в характере течения заболеваний связаны с неадекватным ответом иммунной системы организма на вторжение чужеродных агентов [1,2]. Поэтому для лечения больных с эндогенным гиперкортицизмом, течение заболевания которых часто осложняется симптомами вторичного иммунодефицита на фоне длительного воздействия глюкокортикоидов на организм [3], требуется коррекция иммунными препаратами.

У больных эндогенным гиперкортицизмом повышение уровня кортизола в крови, а также изменение его суточного ритма приводит к снижению клеточного иммунитета, развитию лимфоцитопении на фоне выраженного лейкоцитоза и нейтрофилии. В зависимости от уровня и длительности кортизолемии снижается функциональная активность фагоцитарных клеток (моноцитов, нейтрофилов), что способствует развитию сопутствующих грибковых и бактериальных осложнений (в том числе и вызванных сапрофитными микроорганизмами). В то же время увеличение спонтанной продукции активных форм кислорода нейтрофилами свидетельствует о преактивации клеток бактериальными продуктами, что также может являться причиной снижения их функциональной активности в ответ на дополнительную стимуляцию. Усугубление нарушений в гуморальном иммунитете у больных с эндогенным гиперкортицизмом зависит от тяжести заболевания, от уровня кортизолемии, длительности течения процесса (наиболее выраженное снижение IgG при высокой степени тяжести БИК) [4].

Учитывая выраженное поражение клеточного иммунитета и фагоцитарной системы у больных эндогенным гиперкортицизмом, перспективным является исследование применения

иммуномодуляторов у данной группы пациентов, основное действие которых направлено на активацию клеток–мишеней моноцитарно–макрофагальной системы.

Новым иммуномодулятором, созданным в Институте иммунологии МЗ РФ с помощью направленного химического синтеза, является полиоксидоний (сополимер N–окси–1,4–этиленпиперазина и 1,4–этиленпиперазиния бромид) (рег. № 96/302/9, патент РФ № 2073031). Синтез полиоксидония проходит через стадию N–окисления гетероцепного третичного полиамина аналогично тому, как происходит N–окисление третичных аминов в растениях и живых организмах в процессе метаболизма. Для этих соединений характерна способность к нейтрализации и выведению из организма многих токсических соединений (металлов, микробных клеток, токсинов и др.). Именно поэтому полиоксидоний, имеющий более 1000 повторяющихся звеньев, существенно превосходит все известные низкомолекулярные и олигомерные детоксиканты (гемодез, полиглюкин, альбумин) [5]. Клетками–мишенями для ПО являются моноциты/макрофаги, нейтрофилы и NK–клетки. Активация клеток моноцитарно–макрофагальной системы ведет к повышению миграции нейтрофилов в воспалительный очаг, усилению активности лизосомальных ферментов, повышению способности фагоцитов поглощать и убивать микробы. Помимо иммуномодулирующего эффекта, полиоксидоний обладает детоксикационным, антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием [6]. Также препарат обладает пролонгированным эффектом (однократно введенный, он действует в течение 1–2 недель) и высокой биодоступностью при различных путях введения (89%). Полиоксидоний способен проникать через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры [5,6].

Вторым современным иммуномодулятором, разработанным в Институте биоорганической химии, аналог препаратов эндогенного происхождения, является ликолипид (рег. № 95/211/1), получивший в 1996 г. премию Правительства России. Действующее начало ликолипида N–ацетилглюкозаминил–N–ацетилмурамил–аланил–D–изоглутамин (глюкозаминилмурамилдипептид) – это основной компонент клеточных стенок всех известных бактерий (7). С 1995 года ликолипид разрешен к медицинскому применению у взрослых. В декабре 1998 года получено разрешение Фармакологического государственного комитета на применение ликолипида в педиатрии.

Выявлены следующие фармакологические эффекты ликолипида [7,8]:

1. Усиление экспрессии HLA–DR–антигенов клеток моноцитарно–макрофагальной системы.
2. Стимуляция секреторной активности макрофагов за счет активации синтеза цитокинов, а именно фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина–1 (ИЛ–1), вследствие чего повышается антиинфекционная резистентность макроорганизма.
3. Увеличение количества нейтрофилов крови и, как результат, стимуляция лейкопоэза.
4. Способность стимулировать противоопухолевый иммунитет, что связано с индукцией цитотоксических свойств лимфоцитов и клеток моноцитарно–макрофагального ряда, вследствие чего повышается их способность инактивировать опухолевые клетки *in vivo* и *in vitro*. Блокада действия медиаторов воспаления и снижение за счет этого интенсивности воспалительного процесса.

За последнее десятилетие накоплен положительный опыт о применении иммуномодуляторов в комплексном лечении разнообразной патологии. Например, полиоксидоний и ликолипид используют в лечении хронических неспецифических заболеваний легких, послеоперационных гнойных осложнений, острых респираторных вирусных инфекциях, герпесе, хронических вирусных гепатитов В и С, псориазе [9,10]. Таким образом, иммуномодуляторы полиоксидоний и ликолипид – два синтетических препарата, способных воздействовать на активность клеток моноцитарно–макрофагальной системы. Исследование влияния данных препаратов на иммунологические параметры больных эндогенным гиперкортицизмом при наличии клиники вторичного иммунодефицита является перспективным

направлением в эндокринологии.

Целью данного исследования являлось изучение клинико–иммунологической эффективности иммуномодуляторов (полиоксидоний, ликопид) в комплексном лечении вторичного иммунодефицита у больных в активной стадии заболевания эндогенным гиперкортицизмом.

#### Материалы и методы

Обследование и лечение больных проводилось в отделении нейроэндокринологии ЭНЦ РАМН (руководитель – проф. Марова Е.И.). Активная стадия заболевания ставилась на основании клинических и гормональных признаков гиперкортицизма. Из группы 87 больных эндогенным гиперкортицизмом было выделено 45 человек в возрасте от 20 до 46 лет, в активной стадии заболевания, имевших клинику вторичного иммунодефицита и готовившихся к оперативному лечению (адренал– и/или аденом эктомии). Пациенты были разделены на 3 группы по мере поступления в клинику, где им проводилось динамическое клинико–иммунологическое обследование при включении в комплексное лечение иммуномодуляторов полиоксидоний и ликопид. Комплексное лечение включало в себя лекарственную терапию (ингибиторы стероидогенеза, антибиотикотерапию по показаниям), хирургическую и лучевую терапию.

В первой группе из 18 человек, от 28 до 46 лет, средний возраст которых составил  $36,4 \pm 7,4$  лет, к основной симптоматической терапии добавлен полиоксидоний в дозе 6 мг в/м, через день, №10.

Во второй группе из 15 человек, от 20 до 43 лет, средний возраст составил  $31,3 \pm 5,7$  лет, к основной симптоматической терапии добавлен ликопид в дозе 10 мг (1 т.) per os, через день, N 10.

В контрольной группе из 12 человек от 27 до 45 лет, средний возраст –  $35,5 \pm 8,2$  лет, проводилась медикаментозная терапия, включающая в себя ингибиторы стероидогенеза, и симптоматическое лечение, в т.ч. назначение антибиотикотерапии. Первичный иммунный статус во всех группах исследовался до назначения терапии ингибиторами стероидогенеза. Повторный иммунный статус исследовался через 25–30 дней, после комплексного лечения с включением полиоксидония и ликопида, а также на фоне симптоматической терапии, включающей в себя ингибиторы стероидогенеза.

В динамике изучалось клиническое течение симптомов вторичного иммунодефицита – субъективные ощущения больных и объективная динамика течения хронических вялотекущих инфекций, раневого процесса, пиодермий.

В нашем исследовании распределение больных с симптомами гиперкортицизма по клиническим диагнозам осуществлялось на основании классификации гиперкортицизма [11]:

#### А. Патологический гиперкортицизм

##### 1. Эндогенный гиперкортицизм:

3 Болезнь Иценко– Кушинга (БИК)

3 Синдром Иценко– Кушинга (СИК)

3 АКТГ–эктопированный синдром (паранеопластический синдром Кушинга)

3 Первичная микроузловая дисплазия надпочечников

2. Экзогенный гиперкортицизм (избыточное длительное введение синтетических глюкокортикоидов – лекарственный СИК)

#### Б. Физиологический и функциональный гиперкортицизм

1. Физиологический гиперкортицизм (беременность)

##### 2. Функциональный гиперкортицизм:

3 Пубертатно–юношеский диспитуитаризм (ПЮД)

3 Гипоталамический синдром

3 Ожирение

3 Сахарный диабет

3 Алкогольный псевдосиндром Кушинга

3 Заболевания печени.

Длительность заболевания эндогенным гиперкортицизмом во всех трех группах составила  $5,2 \pm 1,8$  лет (от одного года до 10 лет).

Характеристика методов исследования. Определение уровней гормонов проводилось в лаборатории биохимии эндокринных нарушений и биохимии гормонов ЭНЦ РАМН (руководитель проф. Гончаров Н.П.).

Исследование иммунного статуса проводилось в лаборатории ГНЦ Института иммунологии МЗ РФ (руководитель – проф. Пинегин Б.В.). Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи программы «Statistica 4.5». Уровень достоверности различий цифровых параметров вычисляли по непараметрическому критерию достоверности Манна–Уитни– Уилкоксона (pU).

Результаты оценивались с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

Результаты

Среди обследованных 45 больных в активной стадии заболевания эндогенным гиперкортицизмом обнаружены следующие клинические симптомы вторичного иммунодефицита.

В первой группе больных (18 человек в возрасте  $36,4 \pm 7,4$  лет) выявлено следующее: распространенная пиодермия – у 11 (61%), грибковые инфекции – у 2 больных (11%), хронический пиелонефрит – у 10 (55,5%), воспалительные процессы органах малого таза – у 7 (38,8%), длительно незаживающие раны – у 7 (39%). Распределение клинических симптомов вторичного иммунодефицита по группам представлено в таблице 1.

После включения полиоксидония в комплексную терапию больных ЭГ был проведен анализ изменений клинической картины симптомов вторичного иммунодефицита. Выявлено быстрое купирование симптомов интоксикации (по лейкоцитарному гематологическому показателю). В течение одного месяца применения полиоксидония у 11 больных ЭГ, имевших распространенную пиодермию, уменьшилась гиперемия, снизилось количество гнойных угревых высыпаний на теле. В течение 2–3 недель (в среднем 18 дней) отмечалось уменьшение площади участков некроза, очищение крупных язв и появление элементов грануляций в области трофических язв и послеоперационных ран, рубцевание мелких язв. У больных, не получавших иммуномодуляторы, заживление ран длилось в 1,5 раза дольше. В течение 5–7 дней происходило купирование симптомов обострения хронического пиелонефрита и других воспалительных процессов. Все больные, получавшие полиоксидоний, субъективно отмечали улучшение общего самочувствия, улучшение настроения, что, возможно, связано с детоксикационным действием препарата. Побочных или аллергических реакций не наблюдалось.

При оценке клинических симптомов вторичного иммунодефицита во второй группе больных ЭГ (15 человек; в возрасте  $31,3 \pm 5,7$  лет) выявлено следующее: распространенная пиодермия – у 10 (67%), грибковые инфекции – у 3 больных (20%), хронический пиелонефрит – у 9 человек (60%), воспалительные процессы в органах малого таза – у 5 (33,3%), длительно незаживающие раны – у 5 больных (33%).

На фоне включения в комплексную терапию ликопада во второй группе больных отмечено: у 5 пациентов, имевших трофические язвы, уменьшение болевого синдрома в покое, репарацию трофических нарушений в течение 18–20 дней (уменьшение площади участков некроза и появление грануляций, рубцевание мелких язв). По срокам рубцевания и эпителизации ран отличий в первой и во второй группах больных не выявлено, т.е. в 1,5–2 раза сокращались сроки лечения при включении иммуномодуляторов в комплексную терапию. На фоне приема ликопада в течение одного месяца у

всех больных отмечалось значительное сокращение количества гнойных угревых высыпаний на теле и уменьшение гиперемии. Как и в первой группе, купирование симптомов обострения хронического пиелонефрита и других воспалительных процессов происходило в течение 6–7 дней. Побочные эффекты в виде повышения температуры тела наблюдались у 3 пациентов на третий день приема ликопида, у одной больной 20 лет до 38°C, у 2 больных 39 и 43 лет до 37,2°C, что не потребовало отмены препарата, температура нормализовалась на 10–й день приема ликопида. Аллергических реакций не наблюдалось. Субъективно больные отмечали улучшение самочувствия.

Сравнение по срокам купирования клинических симптомов вторичного иммунодефицита при включении в комплексную терапию больных ЭГ иммуномодуляторов представлено на рисунке 1. В контрольной группе (12 человек, в возрасте – 35,5±8,2 лет) выявлены следующие клинические симптомы вторичного иммунодефицита: распространенная пиодермия – у 7 (58%) человек, грибковые инфекции у 2 (17%), хронический пиелонефрит – у 8 человек (66,7%), воспалительные процессы органов малого таза – у 4 (33%) человек, длительно не заживающие раны – у 4 (33%).

В контрольной группе количество угревых высыпаний на теле и цвет кожи лица в течение одного месяца лечения ингибиторами стероидогенеза оставались без изменений. Для уменьшения площади участков некроза и появления элементов грануляций в области трофических язв и послеоперационных ран требовалось от 20 до 35 дней (в среднем 30 дней). На купирование симптомов обострения хронических вялотекущих инфекций в среднем требовалось от 10 до 14 дней. Общее состояние больных осложнялось выраженным депрессивным синдромом, токсической энцефалопатией, развившихся под метаболическим влиянием кортизола на структуры головного мозга [10]. По сравнению с группами больных, пролеченных иммуномодуляторами, купирование симптомов хронического пиелонефрита в контрольной группе длилось в 1,5 раза дольше.

Таким образом, во всех трех обследуемых группах больных эндогенным гиперкортицизмом наблюдались длительные, упорно рецидивирующие инфекции различной локализации, плохо поддающиеся традиционной терапии, что свидетельствует об истощении защитных механизмов организма. Среди клинических симптомов вторичного иммунодефицита преобладала бактериальная инфекция в виде распространенной пиодермии у 62% (29/45) больных и хронического пиелонефрита у 60% (27/45). Другие клинические симптомы вторичного иммунодефицита были представлены воспалительными процессами в органах малого таза и длительно незаживающими ранами по 35% больных (16/45) соответственно, грибковой инфекцией – у 15,5% пациентов (7/45).

Включение в комплексную терапию больных эндогенным гиперкортицизмом иммуномодуляторов (полиоксидоний и ликопид) позволило сократить у всех пациентов первой и второй групп курсы антибактериальной терапии, уменьшить сроки купирования обострения хронического пиелонефрита в 2 раза, регрессию воспалительного процесса в органах малого таза и репарацию трофических язв в 1,5 раза, улучшить общее состояние больных, сократив таким образом время предоперационной подготовки в 1,5–2 раза. По срокам купирования воспалительных процессов, эпителизации трофических ран отличий между первой (полиоксидоний) и второй (ликопид) группами больных не выявлено.

Далее рассмотрим, как под влиянием иммуномодуляторов (полиоксидония и ликопида) изменялись параметры иммунного статуса обследуемых больных. Первичный иммунный статус во всех трех группах исследовался до назначения симптоматического лечения: ингибиторами стероидогенеза, антибиотикотерапии – по показаниям. Повторный иммунный статус исследовался через 25–30 дней, после курса полиоксидония и ликопида и на фоне стандартной терапии ингибиторами стероидогенеза. При оценке лейкоцитарной формулы крови (табл. 2) во всех трех группах обследуемых больных ЭГ

обнаружен выраженный сдвиг влево за счет повышения палочкоядерных нейтрофилов и снижения количества лимфоцитов на фоне выраженного лейкоцитоза по сравнению с группой здоровых пациентов, также наблюдались отклонения в популяционном составе лимфоцитов в виде:

- снижения концентрации CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов (<31% – у 40% больных (18/45));
- относительного повышения количества CD8<sup>+</sup>-клеток;
- инверсии иммунорегуляторного индекса (меньше 1 – у 33% больных (15/45)).

При изучении функциональной активности фагоцитов периферической крови обнаружено:

- снижение внутриклеточной бактерицидности нейтрофилов (<25% – у 35,5% (16/45));
- снижение фагоцитарной активности нейтрофилов (<70% – у 22% (10/45));
- ухудшение фагоцитоза *St. aureus* моноцитами (<70% – 49% больных (22/45));
- повышенное образование активных форм кислорода фагоцитами при индуцировании их зимозаном (>300 mV/min – у 71% больных (32/45));
- снижение уровня спонтанной люминолзависимой хемилюминесценции (<10 mV/мин – у 42% (19/45));
- повышение индекса стимуляции (>60 у 73% больных ЭГ (33/45)).

Нарушения в гуморальном иммунитете выражались в виде уменьшения количества В-лимфоцитов у 40% больных (18/45) и концентрации иммуноглобулинов G у 51% (23/45), в повышении уровня IgM у 26,6% больных (12/45).

При сравнении исходных иммунных статусов достоверных различий между группами больных эндогенным гиперкортицизмом в активной стадии заболевания не выявлено.

При обследовании в динамике выявлены достоверные различия в показателях до и после проведенного лечения в каждой из групп больных.

При анализе повторного иммунного статуса в первой группе больных ЭГ, пролеченных полиоксидонием (по 6 мг, N 10), по сравнению с первичным иммунным статусом (до лечения), выявлено: тенденция к снижению лейкоцитоза (с  $10665 \pm 1711$  до  $9726,7 \pm 1752$ ,  $p > 0,06$ ) за счет снижения уровня нейтрофилов в крови (с  $72,9 \pm 2,7\%$  до  $63,0 \pm 5,6\%$ ,  $p < 0,002$ ); нормализация уровня лимфоцитов (с  $20,2 \pm 2,8\%$  до  $28,0 \pm 4,4\%$ ,  $p < 0,001$ ). В составе субпопуляций лимфоцитов обнаружено повышение относительного содержания CD3<sup>+</sup> лимфоцитов (с  $65,0 \pm 5,0\%$  до  $71 \pm 6,0\%$ ,  $p < 0,02$ ). Повышается иммунорегуляторный индекс CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (с  $1,1 \pm 0,19$  до  $1,48 \pm 0,31$ ,  $p < 0,003$ ) за счет увеличения концентрации CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов (с  $34 \pm 4,0\%$  до  $43 \pm 5,0\%$ ,  $p < 0,03$ ) без изменения количества CD8<sup>+</sup>-клеток, что свидетельствует об активации клеточного звена иммунитета. Также нормализуется уровень В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>) (с  $7 \pm 2,0\%$  до  $9 \pm 2,0\%$ ,  $p < 0,03$ ). Под влиянием полиоксидония нормализуется фагоцитарная активность нейтрофилов (с  $73 \pm 15,0\%$  до  $82 \pm 9,0\%$ ,  $p < 0,05$ ) и моноцитов (с  $72 \pm 11,0\%$  до  $75 \pm 8,0\%$ ,  $p < 0,07$ ), повышается внутриклеточная бактерицидность нейтрофилов (с  $25,0 \pm 3,0\%$  до  $29,0 \pm 3,0\%$ ,  $p < 0,02$ ). Анализ функциональной активности нейтрофилов показал, что полиоксидоний снижает уровень спонтанной хемилюминесценции ( $16,6 \pm 5,4$  до  $14,6 \pm 3,7$   $p < 0,04$ ), одновременно снижая индекс стимуляции (с  $72,0 \pm 9,7$  до  $63,7 \pm 8,4$ ,  $p < 0,02$ ). Повышенный уровень индуцированной люминолзависимой хемилюминесценции нейтрофилов остается без изменений ( $380 \pm 79,0$  и  $382 \pm 68,2$ ,  $p > 0,6$ ). С помощью хемилюминесценции регистрируются внеклеточные активные формы кислорода, таким образом полиоксидоний подавляет образование внеклеточных форм кислорода, что можно рассматривать как положительный эффект иммуномодулятора и подтверждает антиоксидантное действие полиоксидония, так как их избыточное образование лежит в основе повреждающего действия активированных нейтрофилов на различные ткани и органы. На гуморальное звено иммунитета полиоксидоний не оказывает выраженного влияния, так концентрация IgM у 5 больных (28%) снижается до нормальных значений по сравнению со здоровыми пациентами, при этом сохраняется

сниженное количество IgG (исходный уровень –  $982,8 \pm 147$ ; при повторном исследовании –  $997,2 \pm 180,5$  мг/%).

При оценке повторного иммунного статуса, после курса ликопида (по 10 мг, N 10), больных второй группы выявлено снижение уровня лейкоцитоза на фоне уменьшения количества нейтрофилов (с  $76 \pm 7,7\%$  до  $65 \pm 4\%$ ,  $p < 0,01$ ), нормализация уровня лимфоцитов (с  $19,7 \pm 3\%$  до  $29 \pm 5,7\%$ ,  $p < 0,03$ ), что говорит об активации иммунной системы.

При изучении иммунологических показателей повторного иммунного статуса данной группы больных ЭГ получены следующие результаты (табл. 2):

- увеличивается концентрация CD3+–лимфоцитов (с  $64 \pm 4,0\%$  до  $71 \pm 4\%$ ;  $p = 0,02$ );
- одновременно повышаются уровни T–лимфоцитов CD4+ (с  $33,5 \pm 3,5\%$  до  $42,3 \pm 3,8\%$ ;  $p = 0,03$ ) и CD8+–клеток (с  $31,2 \pm 2,8$  до  $35,0 \pm 3,3\%$ ;  $p = 0,032$ );
- иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+ восстанавливается незначительно (с  $1,09 \pm 0,21$  до  $1,22 \pm 0,18$ ,  $p > 0,5$ );
- увеличивается количество CD19+–клеток (с  $8,8 \pm 2,6\%$  до  $9,8 \pm 2,2\%$ ;  $p = 0,048$ );
- значительно повышается фагоцитарная активность *St. aureus* нейтрофилами (с  $79,6 \pm 4,9$  до  $82 \pm 4,4\%$ ;  $p = 0,04$ );
- усиливается фагоцитарная активность моноцитов (с  $74,8 \pm 6,2$  до  $89,6 \pm 2,5\%$ ;  $p = 0,01$ );
- восстанавливается внутриклеточная бактерицидность нейтрофилов до нормальных значений ( $29,7 \pm 4,2\%$ ,  $p = 0,04$ ).

Таким образом, ликопид у больных эндогенным гиперкортицизмом восстанавливает уровни одновременно и T–хелперов, и T–супрессоров и воздействуют на все звенья фагоцитарного процесса. Влияние ликопида на образование внеклеточных активных форм кислорода нейтрофилами сходно по действию с полиоксидонием. Выявлено снижение повышенного образования активных форм кислорода фагоцитами в условиях метаболической реактивности (индуцированной зимозаном хемилюминесценции) (с  $388 \pm 18$  до  $305 \pm 36,7$ ;  $p < 0,02$ ) и спонтанной ЛХЛ (с  $17 \pm 2$  до  $14,4 \pm 4$ ;  $p < 0,04$ ), на этом фоне инверсия индекса стимуляции (с  $71 \pm 10$  до  $56 \pm 3,4$ ;  $p < 0,001$ ). Со стороны гуморального иммунного ответа обнаружено, что после терапии ликопидом у больных ЭГ повышенная концентрация IgM ( $> 150$  мг/%) – у 40% больных (6/15)), IgA ( $> 200$  мг/%) у 27% больных (4/15)) снижается до нормальных значений, сниженный уровень IgG не изменяется ( $p > 0,8$ ).

При анализе повторного иммунного статуса контрольной группы больных ЭГ на фоне терапии ингибиторами стероидогенеза и антибиотикотерапии выявлена тенденция к снижению уровня лейкоцитоза на фоне уменьшения количества нейтрофилов (с  $73 \pm 1,6$  до  $64 \pm 6,9$ ,  $p < 0,05$ ), но обнаружено дальнейшее падение уровня лимфоцитов (с  $20 \pm 1,5\%$  до  $16,4 \pm 4,2\%$ ,  $p < 0,02$ ). Изменения в составе субпопуляций лимфоцитов при повторном исследовании иммунного статуса контрольной группы следующие:

- обнаружено выраженное снижение относительного содержания CD3+–лимфоцитов (с  $69,5 \pm 5,0\%$  до  $61,5 \pm 5,8\%$ ;  $p = 0,03$ );
- уровень T–хелперов (CD4+) не изменяется ( $33 \pm 5,3\%$  и  $33,5 \pm 4,8\%$ ;  $p = 0,07$ ),
- концентрация B–лимфоцитов остается без изменений ( $6,2 \pm 1,0$  и  $6,4 \pm 2,9$ ;  $p = 0,7$ );
- дальнейшее понижение фагоцитоза *St. aureus* в цельной крови нейтрофилами (с  $74 \pm 14,0$  до  $69 \pm 3,8$ ;  $p = 0,03$ );
- ухудшение функции моноцитов (с  $70,5 \pm 6,5$  снижается до  $65,8 \pm 6,2$ ;  $p = 0,028$ );
- отмечена тенденция к повышению внутриклеточной бактерицидности (с  $27,3 \pm 1,8$  до  $29,0 \pm 5,3$ ;  $p = 0,06$ ).

Таким образом, в контрольной группе больных эндогенным гиперкортицизмом восстановления

измененных параметров в клеточном и фагоцитарном звеньях иммунной системы под влиянием стандартной терапии (ингибиторы стероидогенеза) не происходит. При исследовании гуморального иммунитета отмечено падение концентрации IgG (с  $961,5 \pm 171,0$  до  $830, \pm 93,0$ ,  $p=0,02$ ) в отличие от групп больных ЭГ, в которых проводились курсы иммуномодуляторов. Обнаруженное снижение общего количества лимфоцитов и ухудшение фагоцитарной активности фагоцитов у больных эндогенным гиперкортицизмом контрольной группы на практике привело к хронизации воспалительных процессов (особенно при наличии у пациентов очагов бактериальной инфекции). Это вызвало определенные сложности в подготовке больного к оперативному лечению, в результате сроки госпитализации удлинялись в 1,5–2 раза по сравнению с группами, в которых использовались иммуномодуляторы.

#### Заключение

Наши исследования показали, что включение иммуномодуляторов, таких как полиоксидоний и ликопид, в комплексную терапию больных эндогенным гиперкортицизмом с различными гнойно–воспалительными процессами способствует снижению их тяжести. Благодаря положительному влиянию иммуномодуляторов на восстановление измененных параметров иммунной системы у больных эндогенным гиперкортицизмом сроки купирования симптомов хронического пиелонефрита сократились в 2 раза; заживление трофических нарушений и появление свежих грануляций улучшилось в 1,5 раза, в течение 1 месяца уменьшилась распространенность пиодермии. Следствием этого явилось снижение курсовой дозы антибиотиков, уменьшение числа койко–дней, особенно в предоперационном периоде. Клинически подтверждено: иммуномодуляторы полиоксидоний и ликопид не обладают токсическим эффектом (что соответствует данным литературы) [6,7,12].

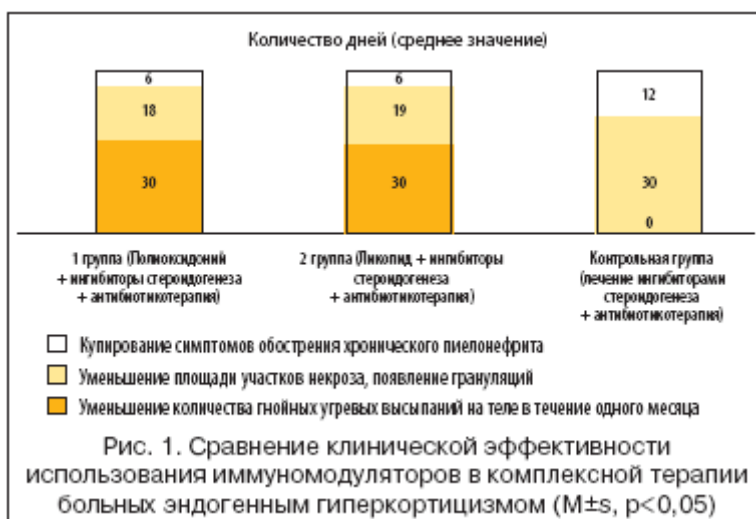
Таким образом, включение иммуномодуляторов в комплексное лечение больных ЭГ является эффективным средством купирования проявлений вторичного иммунодефицита.

Так как дефекты функциональной активности фагоцитарных клеток крови у больных эндогенным гиперкортицизмом встречаются наиболее часто, то иммуномодуляторы полиоксидоний и ликопид являются патогенетическими средствами иммунокоррекции, оказывающие преимущественное действие на фагоцитарную систему. Согласно данным клинического наблюдения и исследования иммунного статуса все больные эндогенным гиперкортицизмом в первой и во второй группах положительно отвечали на введение иммуномодуляторов. В контрольной группе больных эндогенным гиперкортицизмом восстановления измененных параметров иммунной системы под влиянием ингибиторов стероидогенеза не происходит, в результате сроки госпитализации больных удлиняются в 1,5–2 раза по сравнению с группами, в которых использовались иммуномодуляторы.

Таким образом, рекомендуется включение ликопида в дозе 10 мг, per os, через день, № 10 в комплексное лечение у больных эндогенным гиперкортицизмом с хроническими заболеваниями, трудно поддающихся традиционной терапии, при обнаружении нарушений в фагоцитарном звене иммунитета. Полиоксидоний в дозе от 6 до 12 мг, в/м, через день, № 10 рекомендуется назначать больным при обострении симптомов вторичного иммунодефицита и наличии выраженных признаков интоксикации в сочетании с антибактериальной терапией при выявлении поражения фагоцитарного и клеточного звеньев иммунитета.

Через 6 месяцев рекомендуется повторить исследование иммунного статуса и провести мониторинг клинических проявлений гиперкортицизма, при необходимости провести повторный курс иммуномодуляторов по приведенной выше схеме.





**Таблица 1. Клинические симптомы вторичного иммунодефицита**

Симптомы вторичного иммунодефицита	Первая группа (группа полиоксидония)	Вторая группа (группа ликопида)	Контрольная группа
Количество пациентов	18	15	12
Распространенная пиодермия (в т.ч. фурункулез, рецидивирующий герпес)	11 (61%)	10 (67%)	7 (58%)
Грибковые инфекции (поражение стоп; микотические кольпиты; фарингомикоз)	2 (11%)	3 (20%)	2 (17%)
хронический пиелонефрит	10 (55,5%)	9 (60%)	8 (66,7%)
воспалительные процессы органов малого таза (сальпингиты, вагиниты, эндоцервициты и др.)	7 (39%)	5 (33,3%)	4 (33%)
Длительно незаживающие раны	7 (39%)	5 (33,3%)	4 (33%)

**Таблица 2. Сравнительный анализ исходных иммунных статусов между группами больных эндогенным гиперкортицизмом и контрольной группой ( $M \pm s$ )**

Показатели	Здоровые (n=12)	Первая группа больных ЭГ (n=18)	Вторая группа больных ЭГ (n=15)	Контрольная группа больных ЭГ (n=12)
Лейкоциты абс.	6500±1364	10665±1711*	10633±1445*	10880±1288*
Лимфоциты в %	28±5%	20,2±2,8%*	19,7±3,0%*	20±1,5%*
CD3+ (Т-лимфоциты), %	67,5±7,5%	65±5,0%	64±4,0%**	69,5±5,0%**
CD4+ (Т-хелперы), %	41±5%	34±4,0%*	33,5±3,5%*	33±5,3%*
CD8+ (Т-супрессоры), %	30±6%	31±4%	31,2±2,8%	29,8±2,6%
Индекс CD4+/CD8+	1,75±0,43	1,10±0,19*	1,09±0,21*	1,06±0,23*
CD19+ (В-лимфоциты), %	12±3,7%	7±2,0%*	8,8±2,6%*	6,2±1,0%*
Нейтрофилы	59,5±6,5%	72,9±2,7*	76,0±7,7*	73,0±1,6*
Фагоцитоз <i>St. aureus</i> в цел. крови нейтрофилами, %	82,5±7,5%	73±15,0%	79,6±4,9%	74±14,0%
Фагоцитоз <i>St. aureus</i> моноцитами, %	80±6%	72±11,0%*	74,8±6,2%*	70,5±6,5%*
Спонтанная хемилюминесценция, mV/мин	20±6	16,6±5,4*	16,9±2,1*	16,1±2,8*
Хемилюминесценция, индуцированная зимозаном mV/мин	200±60	380,0±79,0*	388,0±18,0*	380,7±62,0*
Индекс стимуляции	35±13,6	72,0±9,7*	71,3±10,2*	72,8±6,3*
Внутриклеточная бактерицидность нейтрофилов, %	30±2,7%	25±3,0%*	26,8±1,9%*	27,3±1,8%*
IgA мг/%	200,0±60,0	200,9±38,3	239,5±60,3	226,7±77,2
IgG мг/%	1350±237	982,8±147,0*	969,4±224,0*	961,5±171,0*
IgM мг/%	156±55,2	171±66*	190±69*	189±78*

\*  $p < 0,05$  достоверные отличия с группой здоровых пациентов по непараметрическому критерию Манна-Уитни (программа «Statistica 4.5»);  
 \*\*  $p < 0,05$  достоверные отличия между группами по непараметрическому критерию Уилкоксона (программа «Statistica 4.5»)

1. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х., Манько К.С. «Вторичные иммунодефициты. Возможности использования отечественного иммуномодулятора Галавит» // Цитокины и воспаление, 2005г., №3
2. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // «Основные принципы иммуномодулирующей терапии» // Аллергия, астма и клиническая иммунология, 2000г., №1, стр.9–16
3. Марова Е.И., Арапова С.Д., Бельченко Л.В. // Болезнь Иценко–Кушинга (методическое пособие для врачей), М. 2000г., стр.4–8; 14–15
4. Мановицкая А.В., Бельченко Л.В., Шульженко А.Е., Марова Е.И. // «Оценка иммунологических нарушений у больных с эндогенным и функциональным гиперкортицизмом» // Иммунология, №5, 2003г.
5. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С.// «Химические аспекты создания полиоксидония» // Иммунология, 2000 г, № 5, стр. 19–23
6. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В., Аттауллаханов Р.И., Пучкова Н.Г., Иванова А.С., Пинегин Б.В. и др. // «Полиоксидоний – препарат нового поколения иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия» // Иммунология, № 5, 2000 г, стр.24–28
7. Андропова Т.М., Пинегин Б.В. «Иммуномодулятор ликопид: современный подход к лечению заболеваний инфекционной природы» // Медицинская картотека, 1999г. №1, стр.23–25
8. Иванов В.Т., Хаитов Р.М., Андропова Т., Пинегин Б.В. // «Ликопид – новый отечественный иммуномодулятор»// Иммунология, № 2, 1996 г, стр. 4–6
9. Ильина Н.И. // «Вторичные иммунодефицитные состояния (ВИДС). Протоколы диагностики и лечения» // Аллергия, астма и клиническая иммунология, 2000г., №1, стр.31–33
10. Пинегин Б.В.//«Принципы применения иммуномодуляторов в комплексном лечении инфекционных процессов»// Лечащий Врач, № 8, 2000 г, стр. 34–38
11. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. // Алгоритмы диагностики и лечения болезней эндокринной системы, глава «Болезни коры надпочечников»// М. 1995, стр.107–120
12. Пинегин Б.В., Сараф А.С. // «Опыт клинического применения Полиоксидония – нового отечественного иммуномодулятора и детоксиканта» // Медицинская картотека, 2000 г. №11 (41), стр.34–35

---

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): [http://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Ispolyzovanie\\_immunomodulyatorov\\_polioksidoniya\\_i\\_likopida\\_u\\_bolnyh\\_endogennym\\_giperkorticizmom\\_pri\\_nalichii\\_kliniki\\_vtorichnogo\\_immunodeficit\\_a/print\\_page=Y#ixzz6NTDwyVav](http://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Ispolyzovanie_immunomodulyatorov_polioksidoniya_i_likopida_u_bolnyh_endogennym_giperkorticizmom_pri_nalichii_kliniki_vtorichnogo_immunodeficit_a/print_page=Y#ixzz6NTDwyVav)