

**МЕТОДИКИ ЗАЩИТЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СИНДРОМЕ ОТМЕНЫ
ОПИОИДОВ НА ОСНОВЕ ЛИМФОТРОПНОЙ И ОЗОНОВОЙ ТЕХНОЛОГИЙ**

¹ Огудов А.С., ² Сенцов В.Г.

¹ГБУЗ НСО «Новосибирский областной наркологический диспансер», стационарное отделение №1, 630015, г. Новосибирск, ул. Каинская, 21^А; e-mail: ogudovs@mail.ru, тел. 8-906-194-34-97;

²Уральская государственная медицинская академия, кафедра токсикологии г. Екатеринбург.

**THE METHODICS OF PROTECTION OF IMMUNE SYSTEM AT A SYNDROME OF
ABOLITION OF OPIOIDS ON THE BASIS OF LIMPHOTROPIC AND OZONE
TECHNOLOGIES**

¹Ogudov A.S., ²Senzov V.G.

¹GBUS NSO «Novosibirsk regional narcologic prophylactic centre», stationary division №1, Novosibirsk;

² Ural state medical academy, the department of toxicology, Yekaterinburg.

Резюме

Целью настоящей работы было установление особенностей функционирования иммунной системы в патогенезе острой и подострой фаз синдрома отмены опиоидов при сочетании стандартной терапии с лимфотропно-озоновыми технологиями. Объектом исследования явились 153 больных, распределенных по трем однородным группам. Группа сравнения получала стандартную терапию, 1-я основная – комплекс стандартной терапии и межкостистых лимфотропных инъекций, 2-я основная – дополнительно к указанному комплексу, курс озонотерапии. Показано, что в условиях стандартной терапии иммунный ответ на многоуровневое нарушение гомеостаза приобретает патологический характер, что на фоне исходной дисфункции системы иммунитета у больных опиоидной наркоманией определяет высокий риск развития иммунной недостаточности. Стресс-лимитирующее действие межкостистых лимфотропных инъекций существенно повышает вероятность адаптивной значимости иммунного ответа. Комбинирование с озонотерапией увеличивает спектр воздействия на функционально значимые механизмы лимфатической системы, что обеспечивает устранение избыточного напряжения иммунной системы и способствует ускорению процесса выздоровления.

Ключевые слова: синдром отмены опиоидов, иммунный ответ, межкостистые лимфотропные инъекции, озонотерапия.

Summary

The purpose of this paper was the establishment of function peculiarities of immune system at pathogenesis of acute and sub-acute phases of a syndrome of abolition of opioids at the combination of standard therapy and limphotropic and ozone technologies. The object of research was 153 patients, distributed in three homogeneous groups. A group of comparison got standard therapy, the first main one – a complex of standard therapy and inter-osteous limphotropic injections, the second main one – additionally to it, a course of ozone therapy. It was shown that at standard therapy immune response on multilevel disturbance of homeostasis get pathological character that on the background of primary dysfunction of immune system of patients with opium addiction determines high risk of development of immune insufficiency. Stress –limited effect of inter-osteous limphotropic injections substantially improves probability of its adaptive importance. Combination with ozone therapy increases the spectrum of influence on protective mechanisms of lymphatic system that ensures the ablation of excess tension of immune system and promotes the acceleration of recovery process.

Key words: syndrome of abolition of opioids, immune response, inter-osteous limphotropic injections, ozone therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение функционального состояния системы иммунитета при синдроме отмены опиоидов (СОО) обусловлено глубокими изменениями, возникающими на различных уровнях организма вследствие дестабилизации устойчивого патологического состояния опиоидной зависимости [1]. Опираясь на данные литературы, к патогенным факторам высшего уровня структурно-функциональной организации следует отнести вегетативные расстройства, среднего – стрессорную реакцию, низшего – системные клеточно-тканевые нарушения [2, 3]. Одновременное действие в патогенезе указанных факторов на фоне исходного хронического напряжения иммунной системы у большинства пациентов определяет высокий риск развития иммунной недостаточности [4]. Учитывая, что в настоящее время стандарты лечения наркологических больных не располагают методами защиты иммунной системы от многоуровневого патогенного воздействия,

научный и практический интерес представляют сведения о роли лимфатической системы в обеспечении биологической безопасности организма [5, 6]. Они дают основания полагать, что основой профилактики повреждения иммунитета при СОО может явиться модуляция функционально значимых механизмов лимфатической системы. Особого внимания заслуживают результаты применения метода межкостистых лимфотропных инъекций (МЛИ), лечебное действие которого сочетает лимфостимулирующий, стресс-протективный и иммуномодулирующий эффекты [7, 8]. Патогенетически оправданным при СОО представляется комбинирование МЛИ с методом орошения кожного покрова озono-кислородной смесью, подавляющей ведущие механизмы повреждения тканей и устраняющей дефицит местной иммунной защиты [9, 10, 11]. Однако значимость включения в комплексную терапию СОО данных технологий, обладающих значительным саногенным потенциалом, еще не получила должной оценки в наркологии.

Это обуславливает актуальность настоящей работы, целью которой было установление особенностей функционирования иммунной системы в патогенезе острой и подострой фаз СОО при сочетании стандартной терапии с лимфотропно-озоновыми технологиями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

В обследование были включены 153 больных обоего пола, страдающих зависимостью от опиоидов 2-й стадии, поступивших в стационарное отделение №1 ГБУЗ НСО «Новосибирский областной наркологический диспансер». Критериями отбора пациентов являлись длительный стаж заболевания (в среднем $7,5 \pm 0,4$ года), пребывание в СОО, добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения – наличие сопутствующей соматической патологии, способной затруднить объективную оценку контролируемых показателей. Больные были распределены по трем группам, однородным по полу, возрасту, длительности заболевания и используемой дозе героина. Группа сравнения («ГС», 67 человек) получала терапию, максимально соответствующую стандартам лечения наркологических больных [12]. Пациентам 1-й основной группы («1О-МЛИ», 44 человека), дополнительно к стандартной терапии, в 1-й, 3-й и 5-й день лечения выполняли инъекции комплексной лекарственной смеси в составе: лидокаина 80 мг, лидазы 32 УЕ, кеторола 120 мг, даларгина 2 мг, 0.9% раствора натрия хлорида 2 мл с интервалом в 48 часов подкожно на глубину от 1 до 2 см в две точки в проекции позвоночного столба на уровне Th11-Th12 и L4-L5 на середине расстояния между остистыми отростками соседних позвонков [13]. Пациентам 2-й основной группы («2О-МЛИ+ОТ», 42 человека), дополнительно к стандартной терапии, назначали

комплекс МЛИ и озонотерапии (ОТ). Курс ОТ включал 3 сеанса продолжительностью 30 минут, проводимых методом орошения озono-кислородной смесью всего тела больного в терапевтическом комбинезоне, соединенном с озонатором «Орион-Си» в те же дни, что и МЛИ [14]. Обследование пациентов осуществляли на 2-й (острая фаза СОО) и 8-й (подострая фаза) день лечения.

Концентрацию специфических белков в сыворотке крови - С-реактивный белок (СРБ), альфа-1-антитрипсин (α_1 АТ), иммуноглобулины классов G, M, A (JgG, JgM, JgA) определяли турбидиметрическим методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Clima-15 MC (Испания). Уровень лактоферрина (ЛФ) в сыворотке крови определяли методом ИФА тест-системой Лактоферрин-стрип D-4106 производства «Вектор-Бест» (Новосибирск) по инструкции производителя. Кислородзависимую биоцидность лейкоцитов исследовали спектрофотометрическим методом на полуавтоматическом микропланшетном спектрофотометре Anthos ht II (Финляндия) в двух вариантах - спонтанном и стимулированном опсонизированными частицами зимозана тесте с нитросиним тетразолием (НСТ), оценивали индекс фагоцитоза (ИФ) и коэффициент функционально-метаболической активности (КФМА). Относительное число CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD56⁺, CD16⁺ и CD20⁺-лимфоцитов в периферической крови определяли методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных АТ НПЦ «Медбиоспектр» (Москва). Для определения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови использовали метод преципитации раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ-6000) с концентрацией 3,5% и 7,0% (Гринкевич Ю. А., 1974). Полученные данные сопоставляли с маркерами активности неспецифических реакций низшего, среднего и высшего уровней структурно-функциональной организации, определяемых с помощью общепринятых и унифицированных лабораторных и инструментальных методов. В качестве маркеров активности неспецифических ответных реакций клеточного и тканевого уровней системной регуляции исследовали активность в плазме лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы (КК), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и экскрецию с мочой гликозаминогликанов (ГАГ) [15]. Для оценки стрессорной реакции по данным лейкоцитарной формулы с учетом количества лейкоцитов определяли ранги напряженности адаптационных механизмов (РНАМ) [16], для изучения активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) рассчитывали нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) [17], симпатической нервной систем (СНС) - вегетативный индекс (ВИ) [18]. Статистическую обработку полученных данных осуществляли путем расчета средних величин и их ошибок, дисперсий, t-критерия Стьюдента. За уровень достоверности принимали $p < 0,05$. Системный анализ причинно-следственных

закономерностей проводили с помощью метода плеяд, включающего многоуровневый анализ статистически значимых ($p < 0,05$) коэффициентов корреляции и их графическое представление [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ.

Установлено, что при использовании стандартной терапии в острой фазе СОО у пациентов возникала четко выраженная тенденция к сопряженному повышению содержания в плазме крови внутриклеточных ферментов (в 1,2-8,6 раза) и специфических белков (табл. 1).

Прямые корреляционные связи между колебаниями уровней α_1 АТ и СРБ ($r=0,487$, $p < 0,05$), СРБ и ЛФ ($r=0,301$, $p < 0,05$) отражали патогенетическую схему воспалительного ответа. Причиной его возникновения являлась альтерация тканей, что подтверждала корреляционная зависимость концентраций α_1 АТ и СРБ от колебаний активности в плазме ЛДГ и АСТ ($r=0,316 \div 0,368$, $p < 0,05$) (рис. 1а).

Таблица 1.

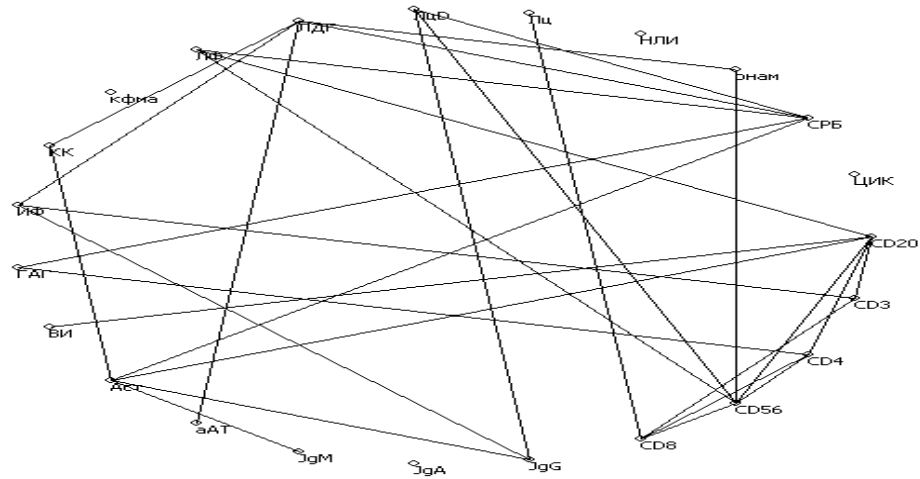
Динамика маркеров клеточно-тканевых нарушений, стрессорной реакции и вегетативных расстройств у пациентов сравниваемых групп ($M \pm m$)

Показатели иммунитета	«ГС»		«Ю-МЛИ»		«2О-МЛИ+ОТ»	
	Острая фаза	Подострая фаза	Острая фаза	Подострая фаза	Острая фаза	Подострая фаза
α_1 АТ (мг/дл)	161,5±5,4	177,3±6,3**	153,5±6,6	188,6±15,2	146,2±7,8	158,4±6,3*
ЛФ (нг/мл)	1374,1±177,9	1161,5±195,9	1302,0±147,1	1545,1±136,0	1129,7±253,0	1131,1±143,0
СРБ (ед.)	4,6±1,4	13,9±2,4**	1,3±0,8	11,7±2,6	0,9±0,5	3,8±1,3 *
ЛДГ (Е/л)	557,3±29,8	670,2±38,2**	462,1±26,6	605,2±42,7	474,4±22,1	455,1±12,7*
КК (Е/л)	1698,4±200,9	1780,5±184,7	1020,3±130,4*	1042,1±168,6*	705,6±89,1*	229,5±25,9* **
АСТ (Е/л)	73,4±5,3	64,5±4,2	70,1±5,8	65,1±6,4	72,2±6,7	49,1±3,5* **
ГАГ (мг/мМ кр.)	6,6±0,6	8,6±0,7	10,7±1,5*	8,5±1,2	6,2±0,7	4,8±0,4*
РНАМ (баллы)	6,2±0,3	6,5±0,3	5,6±0,4	5,3±0,6*	4,9±0,6	5,2±0,5*
НЛИ (ед.)	2,7±0,1	2,7±0,2	2,1±0,2*	2,7±0,2**	2,5±0,2	2,4±0,2
ВИ (ед.)	24,7±1,9	28,5±1,9	26,1±1,8	21,3±2,1*	16,5±2,0*	12,2±1,5*

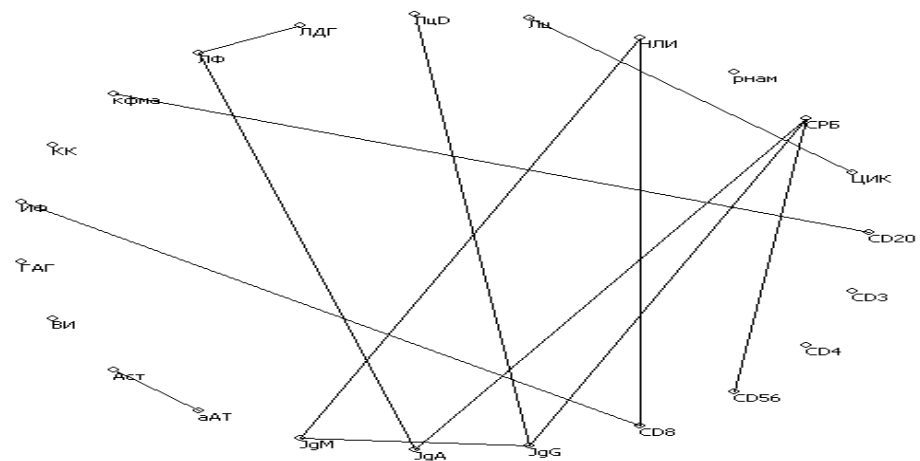
Примечание: * – достоверный уровень различий по отношению к показателю группы сравнения ($p < 0,05$); ** – по отношению к показателю острой фазы ($p < 0,05$).

Усиление напряжения иммунной системы в острой фазе СОО проявлялось выходом за верхний предел физиологической нормы средних величин относительного числа $CD8^+$, $CD20^+$ и $CD56^+$, $CD16^+$ лимфоцитов в периферической крови и регистрацией в пределах верхней половины нормы концентраций всех исследуемых классов сывороточных иммуноглобулинов (табл. 2).

а



б



в

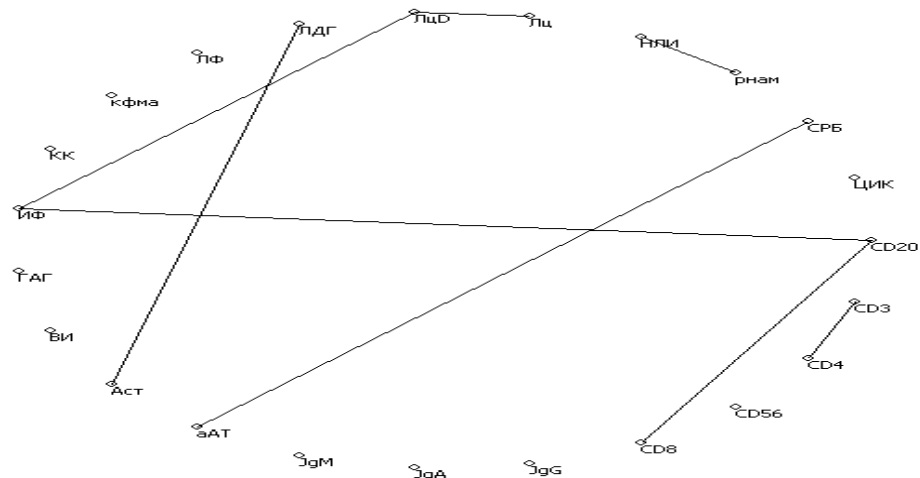


Рисунок 1. Различия корреляционных связей маркеров иммунологических процессов в патогенезе острой фазы в условиях стандартной терапии (а) и МЛИ (б). Плеяда (в) характеризует общие для сравниваемых групп механизмы взаимодействия

фагоцитарного и клеточного звеньев иммунитета.

Условные обозначения: CD3 – зрелые (CD3+) Т-лимфоциты, CD4, CD8, CD20, CD56 - CD4+, CD8+, CD20+, CD56+, CD16+ – лимфоциты, Лц – абсолютный показатель лимфоцитов, ЛцD – относительный показатель лимфоцитов, JgG, JgM, JgA – иммуноглобулины классов G, M и A, ИФ – индекс фагоцитоза, КФМА – коэффициент функционально-метаболической активности, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; ЛФ – лактоферрин, АСТ – аспаратаминотрансфераза, СРБ – С-реактивный белок, ГАГ – гликозаминогликаны, НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ВИ – вегетативный индекс.

Таблица 2.

Динамика показателей функционального состояния системы иммунитета
у пациентов сравниваемых групп (M±m)

Показатели иммунитета	«ГС»		«ЛО-МЛИ»		«2О-МЛИ+ОТ»	
	Острая фаза	Подострая фаза	Острая фаза	Подострая фаза	Острая фаза	Подострая фаза
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	1,85±0,08	2,22±0,2	1,96±0,1	2,14±0,2	2,20±0,1*	2,21±0,1
Лимфоциты (%)	28,7±1,4	28,3±1,2	30,7±1,8	26,8±1,6	30,3±1,6	29,3±1,3
CD3+ (%)	57,4±1,6	57,1±1,5	56,6±1,6	51,7±2,3*	54,1±1,7	54,3±1,8
CD4+ (%)	37,6±1,3	37,0±1,3	37,0±1,8	30,9±1,3*	32,6±1,7*	33,6±1,4
CD8+ (%)	29,5±1,5	30,6±1,4	26,1±1,2	23,3±1,4*	24,3±1,5*	23,4±1,2*
CD20+ (%)	19,2±1,3	18,9±1,1**	14,4±1,0*	14,3±1,4*	13,8±1,1*	14,0±1,0*
CD56+, CD16+ (%)	17,3±1,2	16,6±0,7	12,4±0,9*	11,7±1,2*	9,9±0,9*	11,5±0,8*
ИФ	77,4±5,4	60,5±3,9	51,5±3,7*	45,7±4,1*	82,9±7,9	70,1±5,9
КФМА	0,15±0,02	0,21±0,03	0,24±0,04*	0,26±0,04	0,32±0,05*	0,28±0,04
JgG (г/л)	12,7±0,4	12,3±0,3	10,8±0,3*	10,9±0,2*	10,8±0,5*	10,9±0,4*
JgM (г/л)	2,09±0,1	2,66±0,2	2,12±0,1	2,49±0,1	2,18±0,2	2,18±0,1*
JgA (г/л)	2,37±0,1	2,51±0,1	2,32±0,1	2,01±0,07*	1,79±0,1*	2,03±0,1*

Примечание: * – достоверный уровень различий по отношению к показателю группы сравнения (p<0,05); ** – по отношению к показателю острой фазы (p<0,05).

Прямые корреляционные связи относительных показателей CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺ и CD56⁺, CD16⁺ лимфоцитов (r=0,287÷0,501, p<0,05) и отсутствие сопряженности концентраций JgG, JgM и JgA подтверждали развитие компенсаторных процессов преимущественно в клеточном звене иммунитета, что существенно снижало резервные возможности иммунной регуляции (рис. 1а, 1в). Одновременно результаты НСТ-теста диагностировали декомпенсацию процессов окислительного метаболизма нейтрофилов (табл. 2), критерием которой являлось снижение ниже нормы резерва биоксидности

(КФМА) на фоне увеличения количества активных нейтрофилов (ИФ). Корреляционная зависимость параметров ответа основных звеньев иммунитета от величин ВИ, РНАМ и ферментемии, колебания которых выходили за пределы динамической нормы (табл. 1), подтверждала патогенетическую значимость гиперсимпатикотонии, стрессорной реакции и системных клеточно-тканевых нарушений (рис. 1а).

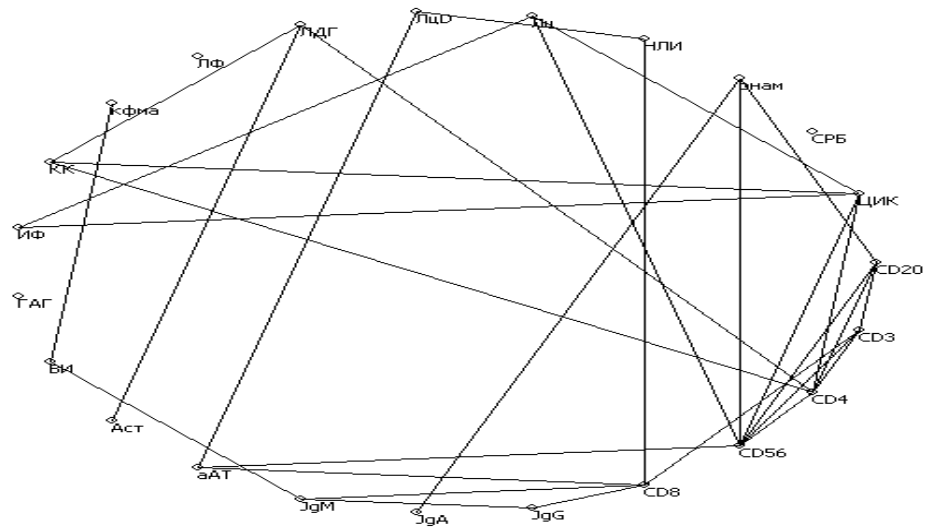
В патогенезе подострой фазы СОО в условиях стандартной терапии у пациентов наблюдалось прогрессирующее деструктивно-воспалительное процесс и вегетативных расстройств (табл. 1), способствующих формированию вторичной патологической системы дистресса. Логичным следствием ее деятельности являлось истощение механизмов фагоцитарной защиты и компенсаторное усиление напряженности в обоих звеньях иммунитета, критериями которого служили повышение в периферической крови относительного числа $CD8^+$ лимфоцитов, уровня гуморальной (JgM и JgA) активности и сохранение высоких средних значений В-лимфоцитов и натуральных киллеров (табл. 2). Патологическая сопряженность подсистем клеточного звена иммунитета подтверждала перенапряжение иммунорегуляторного аппарата и процессов лимфопротиферации, что определяло низкую эффективность иммунного ответа и риск иммунной недостаточности (рис. 2а).

Сочетание стандартной терапии с МЛИ в острой фазе СОО обеспечивало снижение выраженности альтеративных процессов в тканях (табл. 1). Это приводило к разобщению патогенетических звеньев воспалительного ответа, критерием являлся разрыв взаимосвязи между концентрациями СРБ и ЛФ (рис. 1б). Обратная направленность корреляционных связей между колебаниями уровней $\alpha 1AT$ и АСТ ($r=-0,441$, $p<0,05$), ЛФ и ЛДГ ($r=-0,457$, $p<0,05$) подтверждала адаптивную значимость паттерна деятельности клеточно-тканевых систем. Это сочеталось с торможением неспецифической ответной реакции фагоцитарной системы, критерием служило уменьшение количества активных нейтрофилов (в 1,5 раза, $p<0,05$), а нормализация КФМА означала сохранение резерва их биоцидности (табл. 2). Следствием снижения интенсивности стрессорной реакции, выраженности клеточно-тканевых нарушений и модуляции пролиферативных процессов являлось повышение абсолютного и относительного числа лимфоцитов в периферической крови (табл. 2), достоверное снижение лимфоцитов с рецепторами $CD20^+$ (в 1,3 раза, $p<0,05$) и $CD56^+$, $CD16^+$ (в 1,4 раза, $p<0,05$), концентрации JgG (в 1,2 раза, $p<0,05$) и разобщение звеньев компенсаторного процесса в клеточном звене иммунитета (рис. 1 б, 1 в).

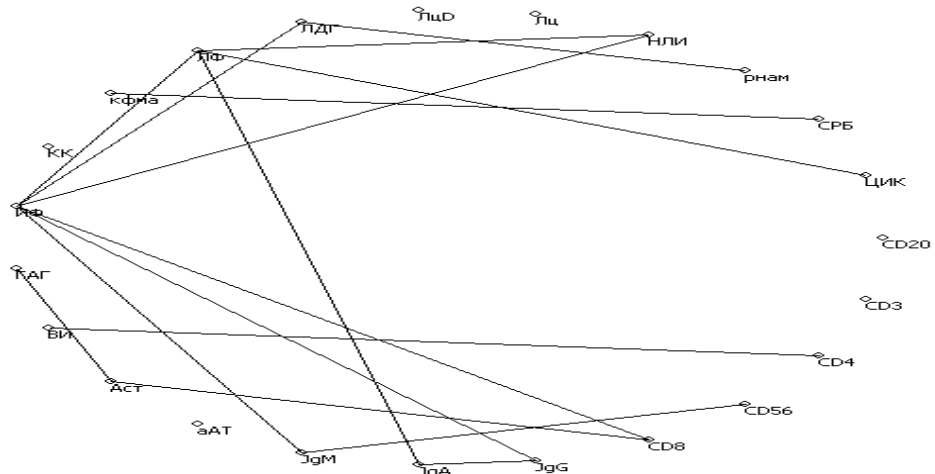
Отсроченная курсом МЛИ активация воспалительной реакции в патогенезе подострой фазы СОО в 1-й основной группе выражалась тенденцией к увеличению концентраций специфических белков (табл. 1). Вместе с тем, среднее значение активных

нейтрофилов определялось ниже уровня в группе сравнения (в 1,3 раза, $p < 0,05$) при сохранении более высокого резерва биодичности (табл. 2). Относительный показатель лимфоцитов располагался в диапазоне адаптационной реакции тренировки [по

а



б



в

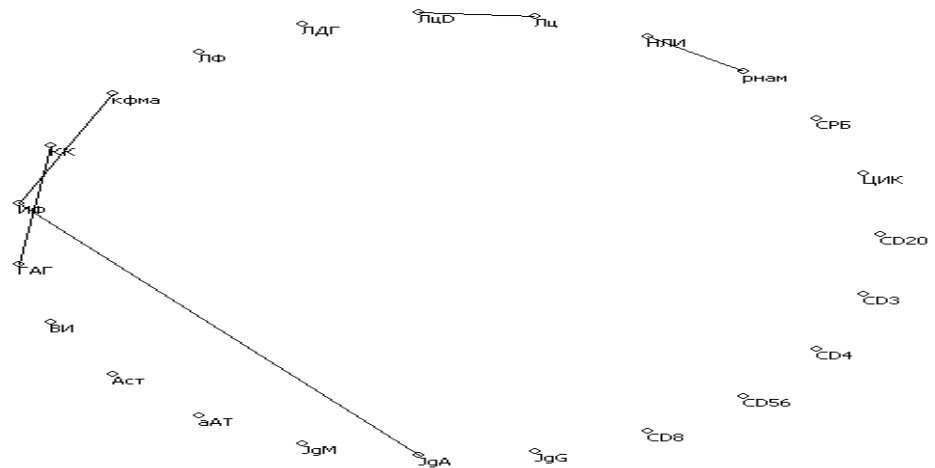


Рисунок 2. Различия корреляционных связей маркеров иммунологических процессов в патогенезе подострой фазы в условиях стандартной терапии (а) и МЛИ (б). Пляда (в) характеризует деятельность общих для сравниваемых групп механизмов внутрисистемной регуляции (условные обозначения см. рис. 1)

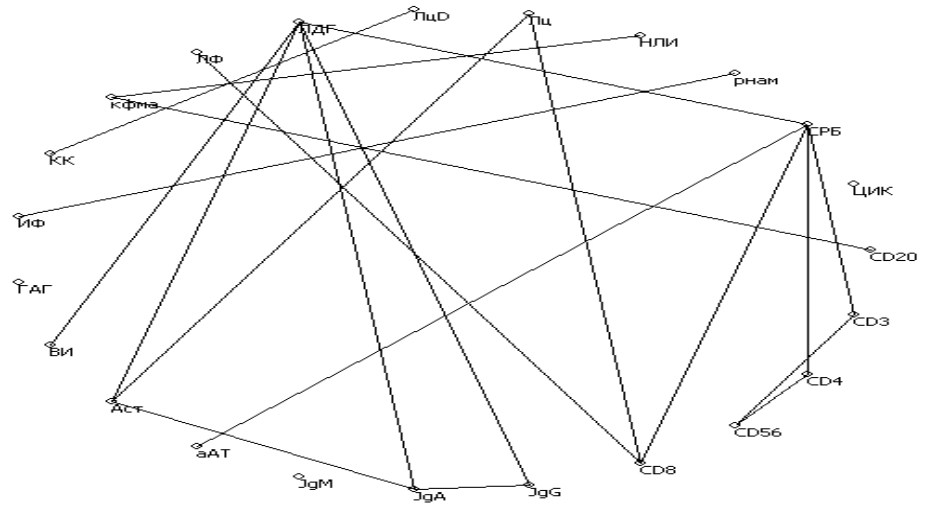
Гаркави Л.Х., 1998], средние значения лимфоцитов с рецепторами CD8⁺, CD20⁺ и CD56⁺, CD16⁺ находились в пределах нормы (табл. 2), достоверно ниже уровней группы сравнения (в 1,3-1,6 раза, $p < 0,05$). Доли в иммунограмме CD3⁺ и CD4⁺ также были достоверно меньше (в 1,1 раза, $p < 0,05$) и выходили за нижний предел динамической нормы, что в сочетании с отсутствием взаимосвязей подсистем клеточного иммунитета косвенно свидетельствовало об использовании резервных возможностей лимфопротрофии (рис. 2б, 2в). Динамика сывороточных иммуноглобулинов характеризовалась тенденцией к повышению уровня JgM (табл. 2) и достоверным снижением относительно значений группы сравнения уровней JgG и JgA (в 1,1-1,2 раза, $p < 0,05$). Тесные связи концентраций исследуемых иммуноглобулинов с параметрами фагоцитарного и клеточного звеньев подтверждали адаптивную значимость сдвигов гуморального иммунитета (рис. 2б, 2в).

Включение в стандартную терапию сочетанной лимфотропно-озоновой методики в острой фазе СОО обеспечивало существенное снижение уровня маркеров клеточно-тканевых нарушений (табл. 1), а наличие зависимости их колебаний от параметров иммунитета подтверждало повышение возможностей иммунной регуляции (рис. 3а). Корреляционные связи между относительным числом лимфоцитов с рецепторами CD3⁺ и CD56⁺, CD16⁺ ($r=0,586$, $p < 0,05$), CD20⁺ и CD56⁺, CD16⁺ ($r=0,587$, $p < 0,05$), концентрациями в сыворотке крови JgG и JgA ($r=0,654$, $p < 0,05$) свидетельствовали о повышении уровня иммунологической реактивности. Стимуляция процессов окислительного метаболизма нейтрофилов проявлялась увеличением относительно значений группы сравнения ИФ (табл. 2) и КФМА (в 2,1 раза, $p < 0,05$). Результаты корреляционного анализа позволили предположить, что сохранение в пределах нормы резерва бицидности нейтрофилов обусловлено модуляцией паттерна деятельности ГНС (рис. 3а), средняя величина маркера которого (НЛИ) соответствовала среднему уровню нормы (табл. 1).

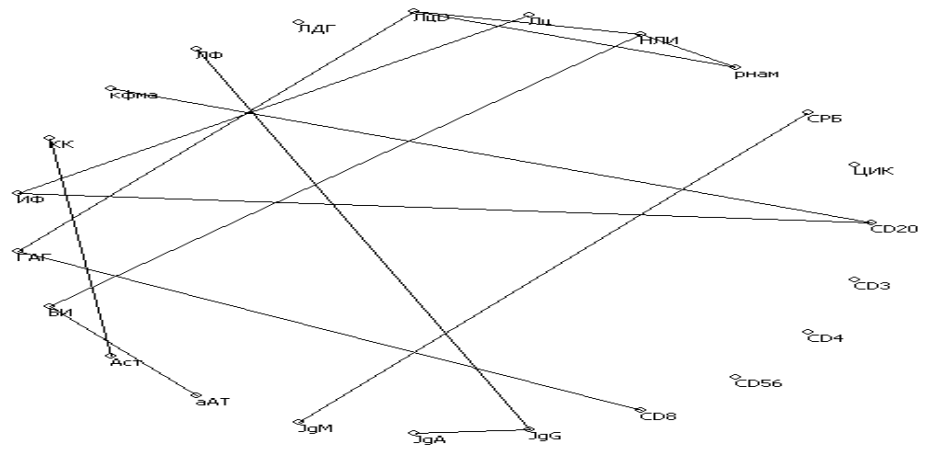
Следствием модулирующего влияния сочетанной методики на механизмы соединительнотканной и лимфоидной систем являлось повышение лимфопротрофии иммунокомпетентных клеток, что подтверждало увеличение относительно значения группы сравнения абсолютного числа лимфоцитов в периферической крови (в 1,2 раза, $p < 0,05$) и одновременно уменьшение доли зрелых функционально активных Т-клеток, уровень которых определялся ниже физиологических границ (табл. 2). Из табл. 2 следует, что доли лимфоцитов с рецепторами CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺ и CD56⁺, CD16⁺ в иммунограмме 2-й основной группы также находились достоверно ниже уровня в группе сравнения

($p < 0,05$). Установлено, что управляющее воздействие лимфотропно-озоновой методики на гуморальный ответ являлось следствием торможения механизмов цитолиза клеток

а



б



в

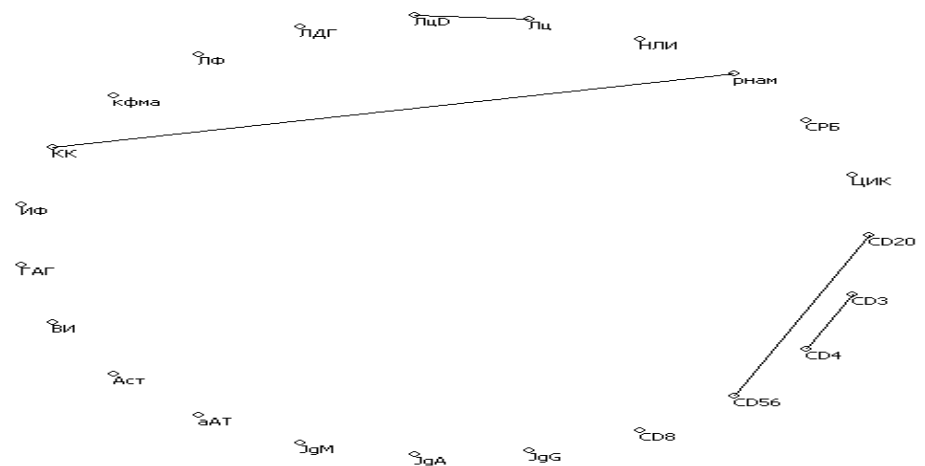


Рисунок 3. Различия корреляционных связей маркеров иммунологических процессов в патогенезе острой (а) и подострой (б) фаз СОО в условиях лимфотропно-озоновой методики. Пляда (в) показывает общий для сравниваемых фаз механизм протективного действия, обусловленный модуляцией тканевого звена лимфатической системы (условные обозначения см. рис. 1).

(рис. 3а) и проявлялось достоверным снижением содержания в сыворотке крови JgG (в 1,2 раза, $p < 0,05$), JgA (в 1,3 раза, $p < 0,05$) и понижением уровня JgM (табл. 2).

В патогенезе подострой фазы СОО выявлены лабораторные признаки подавления цитолитического процесса и активации воспалительного (табл. 1). Уровни специфических белков в сыворотке крови относительно значений в группе сравнения в большинстве случаев оставались достоверно ниже (в 1,1-3,7 раза, $p < 0,05$) и не выходили за интервалы нормы, что подтверждало адаптивную значимость воспалительной реакции. Взаимосвязи уровней СРБ и JgM ($r = 0,468$, $p < 0,05$), ЛФ и JgG ($r = -0,384$, $p < 0,05$), α_1 АТ и ВИ ($r = -0,556$, $p < 0,05$) отражали регуляторное влияние со стороны гуморальных механизмов и симпатической нервной системы (рис. 3 б). Разобщение маркеров воспаления и клеточно-тканевой деструкции, возникновение корреляционной связи между уровнем экскреции ГАГ и относительным числом цитотоксических ($CD8^+$) лимфоцитов в периферической крови ($r = 0,503$, $p < 0,05$) свидетельствовали об усилении модулирующего влияния сочетанной методики на тканевое звено лимфатической системы. Одновременно в подострой фазе СОО у пациентов 2-й основной группы выявлена тенденция к уменьшению количества активных нейтрофилов и резерва их биоцидности (табл. 2). Превышение величинами ИФ и КФМА показателей окислительного метаболизма нейтрофилов в группе сравнения и их тесные связи с колебаниями относительного числа В-лимфоцитов ($r = 0,383$ и $r = -0,377$, $p < 0,05$) свидетельствовали об усилении резистентности организма к патогенным влияниям (рис. 3 б). Относительный показатель лимфоцитов в данной фазе незначительно уменьшился и находился в корреляционных связях с маркерами активности стрессорной реакции и ГГНС, величины которых были существенно ниже выявленных в группе сравнения (табл. 1). В сочетании с тенденцией к увеличению в иммунограмме доли хелперно-индукторной субпопуляции, это подтверждало торможение активности иммунного ответа (табл. 2). Достоверное относительно значений группы сравнения уменьшение относительного числа лимфоцитов с рецепторами $CD8^+$ (в 1,3 раза, $p < 0,05$), $CD56^+$, $CD16^+$ (в 1,4 раза, $p < 0,05$) и $CD20^+$ (в 1,35 раза, $p < 0,05$) являлось отражением процесса дифференцировки иммунокомпетентных клеток. В сочетании с отсутствием зависимости показателей Т- и В-систем иммунитета от колебаний уровня маркеров деструктивно-воспалительного процесса, стабилизацией в физиологических границах уровней сывороточных иммуноглобулинов, распределение которых в сыворотке крови свидетельствовало о торможении реакций В-иммунного ответа, это подтверждало целесообразность модуляции широкого комплекса функционально значимых механизмов лимфатической системы (рис. 3б, 3в).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, при стандартной терапии СОО иммунный ответ на многоуровневое нарушение гомеостаза приобретает патологический характер. Об этом свидетельствовало повышение в периферической крови относительного числа $CD8^+$, $CD20^+$, $CD56^+$, $CD16^+$ и тесная сопряженность $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD56^+$, $CD16^+$, $CD20^+$ лимфоцитов ($r=0,287\div 0,501$, $p<0,05$), ограничивавшая возможности иммунной регуляции. Соответствие относительного показателя лимфоцитов среднему уровню нормы и отсутствие его корреляций с долями в иммунограмме отдельных субпопуляций косвенно подтверждало повышение лимфопролиферации и торможение дифференцировки иммунокомпетентных клеток (рис. 1а, 1в). Прямые корреляционные связи между колебаниями уровня $CD20^+$ и величины ВИ ($r=0,298$, $p<0,05$), $CD56^+$, $CD16^+$ и РНАМ ($r=0,288$, $p<0,05$) характеризовали системы В-лимфоцитов и натуральных киллеров как основные мишени патогенного воздействия гиперсимпатикотонии и стрессорной реакции. Следствием чрезмерного ответа В-клеточного звена являлось компенсаторное усиление супрессорной активности, что подтверждало увеличение доли лимфоцитов с рецепторами $CD8^+$ и ее зависимостью от уровня $CD20^+$ ($r=0,408$, $p<0,05$). Отрицательные взаимосвязи между колебаниями показателей $CD3^+$, $CD20^+$ и величины ИФ ($r=-0,317\div 0,330$, $p<0,05$), $CD20^+$, $CD56^+$, $CD16^+$ и концентрации ЛФ ($r=-0,294\div 0,373$, $p<0,05$), $CD20^+$ и АСТ ($r=-0,423$, $p<0,05$) отражали обратно пропорциональную зависимость ответа зрелых Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и натуральных киллеров от активности неспецифических ответных реакций фагоцитарной и клеточно-тканевых систем (рис. 1 а). Аналогичные взаимосвязи между содержанием в крови АСТ и JgM ($r=-0,303$, $p<0,05$), ЛДГ и активных нейтрофилов ($r=-0,319$, $p<0,05$) являлись маркерами антагонистической регуляции тканевым стрессом гуморальной (JgM) и фагоцитарной (ИФ) активности (рис. 1а). В то же время, усиление процессов фагоцитарной защиты и цитолиза способствовало развитию гипериммуноглобулинемии G, что подтверждала прямо пропорциональная зависимость уровня в сыворотке крови JgG от колебаний величины ИФ и активности АСТ ($r=0,291$ и $r=0,290$, $p<0,05$).

Трансформация комплекса клеточно-тканевых нарушений в типовой деструктивно-воспалительный процесс и вторичные вегетативные расстройства в патогенезе подострой фазы СОО являлись причинами сокращения возможностей фагоцитарной защиты (рис. 2а). Возникновение обратной корреляционной связи между колебаниями величины ИФ и абсолютного числа лимфоцитов ($r=-0,445$, $p<0,05$) подтверждало компенсацию дефицита активных нейтрофилов ответом иммунокомпетентных клеток. Компенсаторная реакция характеризовалась торможением хелперной регуляции, проявлявшейся тенденцией к снижению относительного числа $CD4^+$ и его обратно пропорциональной зависимостью от

уровня активности КК и ЛДГ ($r=-0,395$ и $r=-0,326$, $p<0,05$). Обратные взаимосвязи между относительным числом лимфоцитов с рецепторами $CD8^+$, $CD56^+$, $CD16^+$ и уровнем α_1AT раскрывали дизрегуляционное влияние на воспалительный процесс цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров. Патогенетическая значимость ответа ряда подсистем клеточного иммунитета определялась стрессорной реакцией, что подтверждали прямые корреляционные связи показателей $CD56^+$, $CD16^+$ и $CD20^+$ с величиной РНАМ ($r=0,331\div 0,373$, $p<0,05$). Одновременно подъем в пределах верхней половины нормы средних уровней JgM и JgA свидетельствовал об усилении вовлеченности в патогенез подострой фазы гуморальных механизмов. Прямые корреляционные связи концентраций JgG и JgM с относительным числом $CD8^+$ - лимфоцитов ($r=0,310\div 0,363$, $p<0,05$) отражали компенсаторный характер усиления механизмов иммуносупрессии. Разнонаправленное влияние на гуморальный ответ оказывали патогенетические факторы высшего и среднего уровней структурно-функциональной организации, что подтверждали корреляционные связи концентрации JgM и величины ВИ ($r=-0,329$, $p<0,05$), JgA и РНАМ ($r=0,417$, $p<0,05$). Одновременно его параметры находились в обратно пропорциональной зависимости от активности системы натуральных киллеров и фагоцитоза, что показали корреляционные связи концентрации JgM и относительного числа $CD56^+$, $CD16^+$ ($r=-0,336$, $p<0,05$), JgA и величины ИФ ($r=-0,348$, $p<0,05$). В совокупности повышение уровней абсолютного числа лимфоцитов, гуморальной активности и доли $CD8^+$ на фоне сохранения высоких средних значений лимфоцитов с рецепторами $CD20^+$ и $CD56^+$, $CD16^+$, усиления патологической сопряженности подсистем клеточного иммунитета свидетельствовали о перенапряжении иммунорегуляторного аппарата, нарушении этапов дифференцировки лимфоцитов и высоком риске развития иммунной недостаточности.

Многокомпонентное лимфомодулирующее воздействие МЛИ способствует нормализации функционального состояния системы иммунитета, что подтверждало достоверное, относительно уровня группы сравнения, снижение средних значений лимфоцитов с рецепторами $CD20^+$ и $CD56^+$, $CD16^+$, концентраций ЦИК, JgG и увеличение КФМА (табл. 2). Отсутствие в острой фазе СОО у пациентов 1-й основной группы зависимости параметров иммунитета от колебаний маркеров симпатикотонии (ВИ) и стрессорной реакции (РНАМ) объяснялось созданием лекарственной смесью МЛИ симпатического и ноцицептивного блоков на уровне нижнегрудных и поясничных сегментов позвоночного столба и стимуляцией периферических звеньев стресс-лимитирующей системы [13]. Следствием этого являлось изменение деятельности ГГНС, что проявлялось уменьшением средней величины НЛИ, обратной корреляционной связью с уровнем JgM ($r=-0,482$, $p<0,05$) и прямой с относительным числом $CD8^+$ ($r=0,449$,

$p < 0,05$), отражавшими модулирующее влияние ГНС преимущественно на гуморальные механизмы. Торможение активности клеточного звена иммунитета подтверждалось устранением патологической сопряженности его подсистем (рис. 1б, 1в). В совокупности, это обеспечивало сохранение резерва иммунной регуляции и контроля над механизмами воспаления со стороны обоих звеньев иммунной системы.

Отсроченная курсом МЛИ активизация метаболизма клеточно-тканевых систем и воспалительной реакции в патогенезе подострой фазы СОО сопровождалась снижением уровня симпатикотонии (на 25,3%) и РНАМ (в 1,2 раза), что создавало условия для сохранения в пределах нормативных значений большинства параметров иммунитета и реализации физиологической роли иммунного ответа. Вместе с тем, сохранялись признаки снижения иммунологической реактивности, что выражалось тенденцией к понижению уровня активных нейтрофилов, JgA и отсутствием взаимосвязей между показателями клеточного звена иммунитета (рис. 2б, 2в). Закономерным следствием являлось развитие в системе иммунитета адаптационного процесса, что показала обратно пропорциональная зависимость относительного числа $CD8^+$ ($r = -0,512$, $p < 0,05$), концентраций JgG, JgM, JgA и ЛФ ($r = -0,437 \div 0,600$, $p < 0,05$) от колебаний величины ИФ. Прямые корреляционные связи величин ИФ и НЛИ, ИФ и активности ЛДГ ($r = 0,578$, $r = 0,433$, $p < 0,05$) подтверждали адаптивное усиление паттерна деятельности ГНС и внутриклеточной метаболической сети. Величина КФМА приобретала обратную взаимосвязь с уровнем в крови СРБ ($r = -0,436$, $p < 0,05$), что отражало перераспределение ресурсов в пользу воспалительного ответа. Динамика количественных характеристик и структуры корреляционных связей подтверждала усиление вовлеченности в адаптационный процесс всех звеньев иммунной системы, что у ослабленного контингента больных определяет риск затяжного течения воспалительной реакции и целесообразность включения в лечебный комплекс метода озонотерапии.

Результаты исследования показали, что особенности управляющего воздействия лимфотропно-озоновой методики опосредованы модуляцией соединительнотканых и иммунных механизмов лимфатической системы. В сочетании модуляцией деятельности ГНС, это определяло торможение в патогенезе острой фазы СОО механизмов цитолиза и воспаления, средние величины маркеров которых в большинстве случаев не выходили за физиологические пределы. В подострой фазе СОО целесообразность и патогенетическая оправданность сочетанной методики подтверждалась восстановлением в физиологических границах большинства параметров иммунной системы. Устранение патологического напряжения иммунной системы индуцировало механизмы обратных связей, являющихся необходимым условием торможения стрессорной реакции и формирования состояния

физиологической адаптации.

ВЫВОДЫ

1. Чрезмерная активность иммунного ответа в патогенезе острой фазы СОО в условиях стандартной терапии обусловлена патологической интеграцией деятельности иммунорегуляторного аппарата и неспецифических ответных реакций высшего и среднего уровней структурно-функциональных организации. Это подтверждала корреляционная зависимость относительного числа $CD20^+$ и $CD56^+$, $CD16^+$ лимфоцитов от колебаний величин ВИ, РНАМ и патологическая сопряженность подсистем клеточного иммунитета, определявшая снижение резервных возможностей иммунной регуляции. Активизация процессов фагоцитарной защиты и неспецифических ответных реакций клеточно-тканевых систем оказывали антагонистическое влияние на выраженность ответа В-лимфоцитов, натуральных киллеров и зрелых Т-лимфоцитов.

2. Трансформация при стандартной терапии СОО деструктивно-воспалительного процесса в лидирующее звено патогенеза подострой фазы влекла за собой торможение хелперно/индукторной ($CD4^+$), фагоцитарной (ИФ), киллерной ($CD56^+$, $CD16^+$) и усиление гуморальной (JgM, JgA) и цитотоксической ($CD8^+$) активности. Состояние дистресса и вторичные вегетативные расстройства в данной фазе оказывали разнонаправленное модулирующее влияние на ответ В-лимфоцитов, натуральных киллеров, уровни резерва бицидности нейтрофилов и гуморального (JgM) иммунитета. Возникновение сопряженности относительного числа $CD3^+$ с колебаниями средних значений всех исследуемых субпопуляций лимфоцитов косвенно свидетельствовало об истощении ресурсов лимфопролиферации.

3. Редукция патологической системы стресса и создание селективного симпатического блока на уровне нижегрудных и поясничных сегментов позвоночного столба вследствие проведения МЛИ в острой фазе СОО обеспечивали достоверное снижение относительных показателей $CD20^+$ и $CD56^+$, $CD16^+$, концентраций ЦИК, JgG и нормализацию уровня резерва бицидности нейтрофилов. Одновременно устранение патологической сопряженности показателей клеточного иммунитета подтверждало резервные возможности иммунной регуляции. Развитие иммунного ответа в патогенезе подострой фазы СОО после завершения курса МЛИ характеризовалось замедлением активации процессов фагоцитарной защиты и клеточного звена иммунитета, что в условиях сохранения адаптационного потенциала индуцировало адаптационные процессы на всех исследуемых уровнях системной регуляции.

4. Комбинирование МЛИ и озонотерапии в острой фазе СОО усиливало лечебное

действие на комплекс протективных механизмов тканевого звена лимфатической системы, что стимулировало процессы фагоцитарной защиты и иммунного ответа по клеточному типу, колебания которых в условиях редукции системы стресса и модуляции деятельности ГГНС не выходили за пределы биотропных параметров. Об этом свидетельствовало торможение механизмов цитолиза клеток, воспалительного и гуморального (JgG и JgA) ответов. Саногенетическая значимость паттерна деятельности иммунного ответа в патогенезе подострой фазы заключалась в усилении механизма обратных связей, следствиями которого являлись торможение стрессорной реакции и формирование устойчивого адаптационного состояния.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пятницкая И.Н. Общая и частная наркология. Руководство для врачей / И.Н. Пятницкая. – М.: Медицина, 2008. – 638 с.
2. Девойно Л.В. Моноаминергические системы в регуляции иммунных реакций (серотонин, дофамин) / Л.В. Девойно, Р.Ю. Ильюченко. – Новосибирск: Наука, 1983. – 234 с.
3. Brust J.C.M. Neurological aspects of substance abuse. – 2nd ed. / J.C.M. Brust. – Philadelphia: Elsevier Inc, 2004. – 477 p.
4. Гамалея Н.Б. Состояние иммунитета у больных алкоголизмом и наркоманиями / Н.Б. Гамалея, Т.А. Наумова // в кн. Руководство по наркологии, Т.1 / под ред. Н.Н. Иванца. – М.: Медпрактика, 2002. – С. 94–123.
5. Коненков В.И. Функции лимфатической системы в поддержании здоровья / В.И. Коненков // Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии: мат. междунар. конф. – Новосибирск, 2008. – Т.1. – С. 190-192.
6. Pecking A.P. Tests and imaging of the lymphatic system / A.P. Pecking, J.P. Desprez-Curely, R.V. Cluzan // Rev. Med. Interne. – 2002. – Vol.23, Suppl. 3. – P. 391 – 397.
7. Бородин Ю.И. Очерки по клинической лимфологии / Ю.И. Бородин, В.А. Труфакин, М.С. Любарский; под общ. ред. Ю.И. Бородина. – Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 2001. – 192 с.
8. Овсянникова Т.В. Особенности нарушений гемолимфоциркуляции в патогенезе обострения хронического воспалительного процесса органов малого таза у женщин и их

коррекция лимфогенными технологиями: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.В. Овсянникова. – Новосибирск, 2007. – 38 с.

9. Качалина Т.С. Озоновые технологии в акушерстве и гинекологии / Т.С. Качалина, Г.О. Гречканев. – Н.Новгород: Издательство НГМА, 2007. – 269 с.

10. Мумладзе Р.Б. Озонотерапия в коррекции свободнорадикальной и ферментативной активности у больных перитонитом / Р.Б. Мумладзе, И.Т. Васильев, В.Н. Яковлев // Клиническая анестезиология и реаниматология. – 2009. – Т.6, №1. – С. 14 – 21.

11. Viebahn-Haendsler R. The use of ozone in medicine / R. Viebahn-Haendsler. – Heidelberg, Germany, 1998. – 148 p.

12. Стандарты (модели протоколов) диагностики и лечения наркологических больных / Приложение к приказу Минздрава России от 22.04.98 № 140.

13. Огудов А.С. Способ коррекции болевого синдрома при состоянии отмены опиоидов / А.С. Огудов, В.И. Коненков, М.С. Любарский, А.А. Смагин // Решение о выдаче патента на изобретение от 19.10.2010, дата регистрации 26.01.2010, дата приоритета 26.01.2010, заявка на изобретение №2010102632/15.

14. Сибельдина Л.А. Озоновые технологии в медицине с использованием аппаратуры производства ООО «Орион-Си» (методические рекомендации) / Л.А. Сибельдина, Л.И. Герасимова. – Москва, 2006. – 58 с.

15. Бравве Ю.И. Современные диагностические технологии в амбулаторно-поликлинической практике / Ю.И. Бравве, Е.Ю. Агеева, Л.А. Аргунова; под ред. Ю.И. Бравве. – Новосибирск: Сибмедиздат, 2004. – 168 с.

16. Копанев В.А. Использование метода оценки адаптационных состояний в медицинской практике: метод. пособие для врачей / В.А. Копанев, Л.Г. Коваленко, А.Д. Степанов. – Новосибирск: Лира, 2005. – 50 с.

17. Угрюмов В.М. Тяжелая закрытая травма черепа и головного мозга / В.М. Угрюмов. – Л.: «Медицина», 1974. – 304 с.

18. Вегетативные расстройства : клиника, диагностика, лечение / под. ред. А.М. Вейна. – М.: «Медицинское информационное агентство», 2003. – 752 с.

19. Гедымин М.Ю. Об интегральной оценке функционального состояния организма / М.Ю. Гедымин, Д.К. Соколов, И.С. Кандрор, М.Н. Евлампиева, В.А. Осипян, О.М. Пашинина // Физиология человека. – 1988. – Т.14, №6. – С. 957 – 963.