

ВЛИЯНИЕ КСИМЕДОНА НА СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ АНГИНОЙ

*О.Д. Зинкевич, И.Э. Кравченко, В.Х. Фазылов, Н.А. Сафина,
О.А. Платонова, Р.А. Уразаев*

*Лаборатория иммунохимии (зав. — ст.научн. сотр. О.Д. Зинкевич) Казанского НИИЭМ,
кафедра инфекционных болезней (зав. — проф. В.Х. Фазылов) Казанского государственного
медицинского университета*

С общепатологической точки зрения, основой и патогенетической сущностью банальной ангины является острое воспаление как универсальный способ реализации защитного потенциала организма в ответ на бактериальное повреждение [5]. При этом речь идет как о местных проявлениях воспалительного процесса, так и об общей реакции организма, характеризующей емким понятием “интоксикация”. Под эндогенной интоксикацией подразумеваются клинические, патофизиологические и морфологические проявления защитной реакции организма на токсические продукты, образующиеся в нем самом в результате протекающего патологического процесса [2, 8].

Внедрение в миндалины большого количества вирулентных стрептококков сопровождается подавлением неспецифической резистентности и иммунитета с последующим размножением в них микробов [5]. Многие из продуцируемых стрептококками веществ оказывают биологическое действие на ткани миндалин и организм в целом, что приводит к нарушению микроциркуляции и увеличению проницаемости всех слизистых оболочек организма. Влияние эндотоксина на иммунную систему характеризуется активацией клеточного и гуморального ответов на любые антигены [8, 9, 11]. Ускоряется пролиферация полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), моноцитов и макрофагов. Фагоциты активизируются, ускоряется их кислородный метаболизм, стимулируется образование интерферона и С3-комплемента.

Известно, что стрептококковый эндотоксин, обнаруженный Стетсоном в 1956 г. в неочищенном экстракте стрептококка группы А, по аналогии с эндотоксином грамотрицательных бактерий, обладает пирогенностью и токсичностью,

способен сенсibilизировать ткани и вызывает уменьшение циркулирующего пула ПМЯЛ [4]. Все перечисленные эффекты характерны для малых и умеренных доз эндотоксина, избыточные же чаще всего блокируют физиологические системы, усиливая основной патологический процесс [11].

Мы не нашли работ о состоянии антиэндотоксиновой защиты и специфического гуморального ответа на стрептококк и другую условно-патогенную флору (УПФ) у больных ангиной.

В свете изложенной выше концепции возникновения и протекания инфекционного процесса при ангине целью настоящего исследования было изучение напряженности гуморального антибактериального и антиэндотоксинового иммунитета в динамике заболевания.

Под наблюдением находились 69 больных ангиной в возрасте от 16 до 56 лет (женщин — 37,5%, мужчин — 62,5%). Тяжесть клинических проявлений оценивали по выраженности синдрома интоксикации и характеру локальных поражений. Тяжелое течение болезни отмечалось у 33,9% больных, среднетяжелое — у 66,1%. По характеру местного процесса наблюдалась преимущественно лакунарная ангина (у 75,9%), язвенно-пленчатая (у 16,7%) и фолликулярная (у 7,4%). Первичная ангина регистрировалась в 46,3% случаев, повторная — в 53,7%. В результате бактериологических исследований β -гемолитический стрептококк в виде монокультуры был высеян у 92 (64,4%) больных, ассоциация стрептококка со стафилококком и другой УПФ — у 35 (24,4%), золотистый стафилококк — у 16 (11,2%) больных, причем он имел место преимущественно у лиц с повторной формой ангины.

Исследования проводились в остром периоде заболевания (3—4-й день болезни), в периоде ранней (10—11-й день от начала заболевания) и поздней (20—25-й день) реконвалесценции. Напряженность гуморального антибактериального иммунитета оценивали путем определения концентрации антител к антигенам *Str. pyogenes*, липополисахариду *E. coli* O14, *Ps. aeruginosa*, *Pr. mirabilis*, *S. aureus*, *C. albicans*, *Str. pneumoniae*, а также к эндотоксину (гликолипид RE-595 *S. Minnesota* — ГЛП) методом иммуноферментного анализа.

Использовали соматические антигены *Ps. aeruginosa*, *Pr. mirabilis*, *S. aureus*, полученные путем экстракции 0,1М Na ЭДТА (рН 9,1) после ультразвуковой дезинтеграции. Для отделения антигенов от осколков мембран и экстрагирующего буфера препараты центрифугировали при 20000 г в течение одного часа с последующим трехкратным диализом против 50 объемов 0,01М Na-, К-фосфатного буфера с рН 7,4.

В качестве антигенов *Str. pyogenes*, *C. albicans*, *Str. pneumoniae* применялись препараты аллергенов для реакции *in vitro* (Казань, Предприятие по производству бактериальных препаратов), ГЛП был получен по Galanos С., а липополисахарид *E. coli* O14 — по Вестфалу. Концентрацию антител в сыворотке крови определяли твердофазным иммуноферментным методом. Для этого плоскодонные планшеты сенсibilизировали антигенами в оптимальной дозировке (от 2,5 до 5 мкг/мл) в течение 24 часов при 4°C. Сенсibilизированные планшеты подвергали блокировке 0,5% раствором альбумина в течение одного часа при температуре 37°C. После промывания забуференным физиологическим раствором (ЗФР) с 0,05% раствором твин-80 в лунки вносили по 200 мкл исследуемой сыворотки в разведении 1:50 в том же ЗФР с твином. После инкубации при 37°C в течение одного часа и отмычки от несвязавшихся антител тем же растворителем связанные антитела выявляли коммерческим препаратом конъюгата белка А с пероксидазой хрена, используемого в тест-системах на ВИЧ-антигена. Хромогенную реакцию проводили о-фенилендиамином с последующей остановкой 10% раствором серной кис-

лоты. Для определения концентрации выявляемых антител на том же планшете ставили реакции с разведениями аффинно-выделенных антител той же специфичности. Результаты выражали в микрограммах белка антител на миллилитр сыворотки крови.

Статистическую обработку данных производили с использованием пакетов программы *Microsoft Excel*.

Исследования специфического гуморального иммунитета у больных ангиной показали, что в остром периоде заболевания (см. табл.) отмечалось достоверное снижение концентрации антител к *S. aureus* на 33,8% ($P < 0,001$), к ГЛП — на 44,2% ($P < 0,001$), к *C. albicans* на 31,8% ($P < 0,01$), повышение к *Ps. aeruginosa* — в 3,3 раза и к *Str. pneumoniae* — на 12,7%. Имелась тенденция к снижению концентрации антител к *Str. pyogenes* на 6,5% и к *E. coli* на 12,2%. Уровень антител к *Pr. mirabilis* не отличался от показателей здоровых лиц.

В периоде ранней реконвалесценции уровень антител к *Str. pyogenes*, *E. coli*, *Pr. mirabilis* достоверно не отличался от показателей здоровых лиц; сохранялся достоверно низкий уровень антител к ГЛП; концентрация антител *Str. pneumoniae* снизилась и достигла уровня здоровых лиц.

В периоде поздней реконвалесценции сохранялось достоверное снижение концентрации антител к *S. aureus* (на 33,3%), к *C. albicans* (на 36,5%), к ГЛП (на 49%), а также повышение к *Ps. aeruginosa* (в 2,8 раза по сравнению с уровнем здоровых лиц). Концентрация антител к *Str. pyogenes*, *Pr. mirabilis* и *E. coli* достоверно не отличалась от показателей здоровых лиц.

Таким образом, динамика специфических антител к УПФ и антител к ГЛП грамотрицательной флоры у больных ангиной характеризовалась разнонаправленностью, торпидностью и монотонным нарастанием на всех сроках наблюдения, что свидетельствовало о дисбалансе в гуморальном иммунитете у этих больных. Отсюда вытекает необходимость рациональной иммунокорригирующей терапии больных ангиной.

Поиски средства, сочетающего в себе свойства активного иммуностимулятора со слабой токсичностью, приве-

Показатели гуморального иммунитета у больных ангиной в динамике заболевания при традиционной терапии и лечении ксимедоном

Антигены	У здоровых лиц (n = 48)	Концентрация антител у больных ангиной (мкг/мл)		
		в периоде разгара	в периоде ранней реконвалесценции	в периоде поздней реконвалесценции
Str. pyogenes	1,7±0,08	<u>1,59±0,15</u> 1,54±0,17	<u>2,6±0,14**</u> 1,65±0,18	<u>1,99±0,22</u> 1,73±0,23
S. aureus	6,0±0,3	<u>3,89±0,23***</u> 3,97±0,25**	<u>4,09±0,23**</u> 4,1±0,22**	<u>5,19±0,26</u> 4,0±0,42**
Str. pneumoniae	1,5±0,07	<u>1,83±0,11*</u> 1,69±0,09*	<u>1,71±0,21</u> 1,74±0,17	<u>1,73±0,24</u> 1,56±0,18
Pr. mirabilis	3,5±0,17	<u>3,94±0,63</u> 3,24±0,8	<u>4,07±0,5</u> 4,11±0,58	<u>3,13±0,5</u> 3,15±0,49
Ps. aeruginosa	3,5±0,17	<u>12,42±1,31***</u> 10,46±3,25**	<u>12,65±1,38***</u> 10,62±1,29***	<u>5,13±1,12</u> 9,63±1,75***
E. coli	4,5±0,22	<u>3,75±0,38</u> 3,95±0,55	<u>3,93±0,46</u> 3,51±0,5	<u>3,94±0,74</u> 4,32±0,7
C. albicans	4,3±0,21	<u>3,32±0,19**</u> 2,93±1,35***	<u>3,27±0,21**</u> 2,76±0,15***	<u>3,73±0,46</u> 2,73±0,28***
ГЛП	6,0±0,3	<u>3,87±0,61***</u> 3,35±0,85***	<u>4,25±0,54*</u> 3,25±0,31***	<u>4,61±0,85</u> 3,06±0,56***

Примечание. В числителе — показатели больных основной группы (в периоде разгара — 34 человека, ранней реконвалесценции — 35, поздней — 21), в знаменателе — показатели контрольной группы (соответственно 35, 35 и 23 человека). * P<0,05, ** P<0,01, *** P<0,001 — достоверность показателей антиэндотоксического и антибактериального иммунитета у больных по отношению к показателям здоровых. В остальных случаях P>0,05.

ли нас к новому отечественному препарату пиримидинового ряда ксимедону.

В механизме действия ксимедона ведущая роль принадлежит его способности активизировать метаболические процессы, модулировать активность иммунной системы с нормализацией клеточного и гуморального иммунитета, повышением неспецифической резистентности, регенерирующим действием [6].

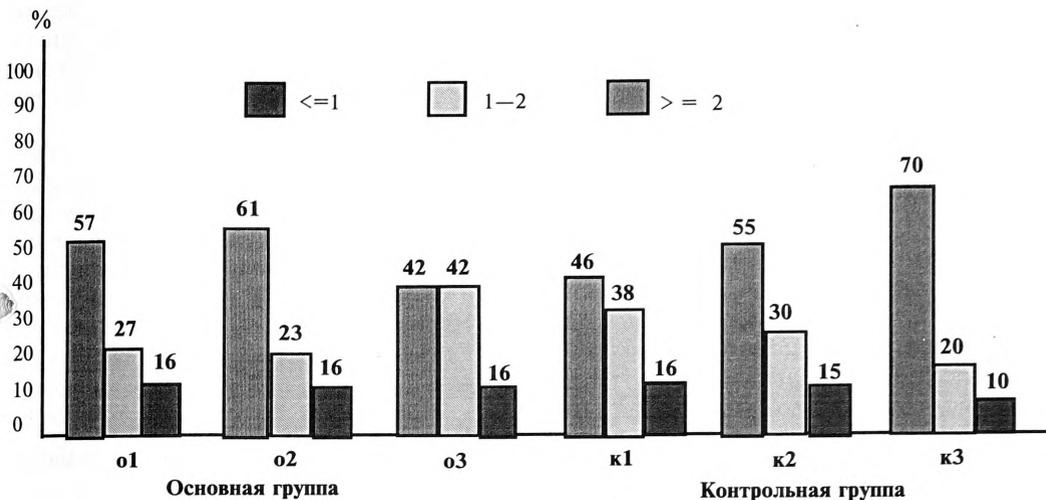
Задачей нашего исследования было изучение влияния ксимедона на клиническое течение ангины и напряженность гуморального антибактериального и антиэндотоксического иммунитета. Ксимедон назначали основной группе больных (34 чел.) по 0,5 г три раза в день перед едой внутрь в течение 5—7 дней на фоне традиционной терапии. Контрольную группу составили 35 больных, которые получали общепринятую терапию: антибиотики преимущественно пенициллинового ряда, десенсибилизирующие средства, поливитамины. В группе здоровых было 48 человек. Группы набирали методом случайной выборки, а затем их рандомизировали.

Результаты клинических исследований показали, что включение ксимедона в комплексную терапию больных основной группы ускоряло выздоровление: продолжительность синдрома интоксикации достоверно сокращалась в среднем на 2 дня, местного воспалительного процесса — на 1,5 дня.

В периоде ранней реконвалесценции на фоне применения ксимедона происходило достоверное нарастание концентрации антител к Str. pyogenes на 64%, к эндотоксину на 9,8%, к антигену золотистого стафилококка на 5,1%, однако сохранялись достоверно высокие концентрации антител к псевдомонадам.

В периоде поздней реконвалесценции наблюдалось дальнейшее нарастание уровня антител к эндотоксину на 8,5%, к C. albicans на 14,1%, к S. aureus на 27% и снижение концентрации антител к Str. pyogenes на 23% и Ps. aeruginosa в 2,4 раза, что приводило эти показатели к уровню здоровых лиц.

Как было показано в ранних работах [2], важным с точки зрения патогенеза инфекционного процесса является не только абсолютная концентрация анти-



Распределение пациентов (в %) по соотношению концентрации антител ГЛП/Е. coli.

тел к ГЛП и *E. coli*, но и их соотношение. Преобладание антител к *E. coli* свидетельствует о значительном поступлении в системный кровоток полного липополисахарида бактерий из кишечника со всеми вытекающими последствиями [9]. В нашем исследовании влияние ксимедона выразилось в увеличении доли пациентов, имеющих соотношение концентрации антител ГЛП/Е. coli, характерное для здоровых лиц (42%), в отличие от пациентов, получающих базисную терапию (20%). Мы предполагаем, что такое изменение свидетельствует об уменьшении поступления липополисахарида из кишечника за счет стабилизации мембран, вследствие чего происходит нормализация гуморального иммунитета.

По всей видимости, наблюдаемое изменение в гуморальном иммунитете связано с нарушением проницаемости слизистых оболочек, вызванным стрептококковой токсинемией в разгаре заболевания, о чем косвенно свидетельствуют подобные изменения антипротейного иммунитета, наблюдаемые у населения Киева после Чернобыльской аварии в течение трех лет [3].

Этиологический фактор ангины — стрептококк или ассоциация стрептококка с другой УПФ, чаще всего с золотистым стафилококком. Несмотря на литературные данные о повышенной концентрации антител к *Str. pyogenes* и

S. aureus, наблюдаемой при стрептококковых инфекциях [1, 8], нами не прослежено такой динамики. Наоборот — в периодах разгара, ранней и поздней реконвалесценции концентрация антител к вышеуказанным антигенам была достоверно ниже, чем у здоровых. Очевидно, во время разгара и ранней реконвалесценции происходит усиленное потребление антител, и биосинтез их не успевает компенсировать эти потери. Аналогичная ситуация прослеживалась и в отношении антител к эндотоксину, *E. coli*, *C. albicans*, *Pr. mirabilis*, за исключением антител к *Ps. aeruginosa*. Объяснить этот феномен довольно сложно, поскольку *Ps. aeruginosa*, по литературным данным, не является этиологическим фактором и не принимает участия в развитии ангины. Можно предположить, что эти бактерии имеют антигенный перекрест с тканью лимфоидного кольца носоглотки, и повышается концентрация антител не к *Ps. aeruginosa*, а к лимфоидной ткани миндалин. Такое предположение мы сделали по полученным нами данным, согласно которым при радиационных поражениях и раке щитовидной железы повышается концентрация антител к *Pr. mirabilis*, которые имеют антигенное сходство с тканью щитовидной железы. Аналогичная картина возможна и при ангине, только применительно к ткани лимфоидного кольца глотки. Следует заметить, что это

лишь одно из объяснений выявленного феномена.

Повышение концентрации антител к *Ps. aeruginosa* можно объяснить еще и тем, что липид А этого микроорганизма отличается от другой грамотрицательной флоры. Кроме того, *Ps. aeruginosa* имеет токсин, подобный дифтерийному, который ингибирует синтез белка, связывает фактор элонгации II в клетках [11] и приводит к снижению уровня антител к другим антигенам, повышая синтез антител к псевдомонадам.

Низкие концентрации антител к *S. aureus* связаны, возможно, с антигенным сходством их и группоспецифического фактора А эритроцитов человека (группа крови II A) — частота этого фактора среди населения Европы составляет 88% [10]. Поэтому можно сделать вывод о значительном числе лиц со сниженным иммунным ответом на стафилококк. Стафилококковые антигены не распознаются как “чужие”, ибо распознавание ингибируется сходством структуры.

Снижение уровня антител к другим антигенам, вероятно, обусловлено супрессией иммунной системы, так как мы наблюдали снижение числа Т-лимфоцитов и их субпопуляций — Т-хелперов. По имеющимся литературным данным, стафилококк и стрептококк обладают рядом митогенов, которые могут специфически воздействовать на Т- и В-клетки, хелперы и супрессоры с соответствующим результатом [7, 9].

Применение препарата ксимедона оказывало положительное влияние на состояние гуморального антибактериального иммунитета у больных ангиной, что объясняется его иммуотропным действием и стимуляцией Т- и В-клеточного иммунитета. Механизм этого эффекта может быть обусловлен стимулирующим влиянием ксимедона на синтез ДНК, которая осуществляет перенос информации от Т- к В-лимфоцитам и соответственно способствует повышению функциональной активности В-лимфоцитов, выражающемуся в изменении уровня антител [6].

ВЫВОДЫ

1. Включение ксимедона в комплексную терапию больных ангиной оказы-

вало положительное влияние на клиническое течение болезни, выразившееся в сокращении длительности интоксикации и местного воспалительного процесса.

2. Ксимедон оказывал корректирующее влияние на состояние гуморального антибактериального иммунитета у больных ангиной, выразившееся в нормализации концентрации антител к эндотоксину и условно-патогенной микрофлоре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин В.А., Хасанова Г.Р. // Педиатрия. — 1994. — № 6. — С. 8—10.
2. Анполонин А.В., Яковлев М.Ю., Рудин А.А. и др. // Журн. микробиол. — 1990.
3. Бидненко С.И., Назарчук Л.В. и др. // Журн. микробиол. — 1992. — № 1. — С. 33—36.
4. Киселев П.Н. Токсикология инфекционного процесса. — Л., 1971.
5. Ляшенко Ю.И. Ангина. — Л., 1985.
6. Слабнов Ю.Д. Механизмы системного иммунокорректирующего действия ксимедона: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — 1997.
7. Смирнов В.В. Стафилококк. — Киев, 1988.
8. Фазылов В.Х., Гилмуллина Ф.С., Кравченко И.Э. и др. В сб.: Материалы VII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. — М., 1997.
9. Bacterial endotoxin: chemical, biological and clinical Aspects. / Ed. J.G. Homme et al. — Weinheim/Verlag Chemie, 1984.
10. Chang K.T. // J. Litect. Dis. — 1987. — Vol. 156. — P. 713.
11. Olson N.S. // Mol. Aspects. Med. — 1988. — Vol. 10. — P. 511—629.

Поступила 30.06.98.

EFFECT OF XIMEDONE ON THE STATE OF HUMORAL ANTIBACTERIAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH ANGINA

O.D. Zinkevich, I.E. Kravchenko, V.Kh. Fazylov, N.A. Safina, O.A. Platonova, R.A. Urazaev

Summary

The concentration of antibodies to antigens *Streptococcus pyogenes*, liposaccharide E of the salt 0 14, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Streptococcus pneumoniae* as well as to endotoxin (glycolipid RE 595 S. Minnesota) of Gram — negative flora in patients with angina in the treatment dynamics is determined by the hardphase immunoferramental analysis method. The data obtained show the low concentration of antibodies to *staphylococcus*, endotoxin of Gram — negative flora, *Candida* and the high concentration — to *Pseudomonas aeruginosa* for the whole time of observation. The changes revealed show the dysbalance in specific humoral immunity in patients with angina. The new drug — ximedone normalizes the state of humoral antibacterial immunity in patients with angina.