

Н.В. Скрипник

## ІМУНОТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ

## ВСТУП

Метаболічний синдром (синдром інсулінорезистентності, синдром X, метаболічний трисиндром, смертельний квартет) — симптомокомплекс поєднаних між собою патологічних станів: інсулінорезистентності, ожиріння, дисліпопротеїнемії, артеріальної гіпертензії, а також гіперурикемії, мікроальбумінурії тощо [1, 2, 8, 10, 17]. Близько 300 років тому італійський лікар Моргані описав поєднання атеросклерозу та вісцерального ожиріння і пов'язав їх розвиток із гіподинамією та переїданням. Але відкривачем метаболічного синдрому вважають професора Стенфордського університету (США) Геральда Ривена, який вперше довів роль інсулінорезистентності у розвитку патології (1988) [31]. Сучасна ідентифікація метаболічного синдрому здійснюється відповідно до рекомендацій ВООЗ 1998 р. [20], АТР-III (Adult Treatment Panel III — Третій звіт групи експертів з виявлення, оцінки та лікування гіперхолестеринемії у дорослих у межах Національної освітньої програми США з холестерину — National Cholesterol Education Program / NCEP) і Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation / IDF) [21-23].

Критерії метаболічного синдрому IDF (2005):

- Наявність ожиріння центрального типу з визначенням окружності талії (см) з урахуванням специфіки для різних етнічних груп:

- європейці: >94 см у чоловіків, >80 см у жінок (у США, ймовірно, як і раніше, використовуватимуться критерії, рекомендовані АТР (>102 см у чоловіків і >88 см у жінок);

- мешканці Південної Азії: >90 см у чоловіків і >80 см у жінок;

- мешканці Китаю, Малайзії, азіатсько-індійська популяція — китайці: >90 см у чоловіків, >80 см у жінок; японці: >90 см у чоловіків, >85 см у жінок;

- етнічні центрально- та південноамериканці — як для жителів Південної Азії до отримання специфічних даних;

- африканці, які мешкають на південь від Сахари — як для європейців до отримання специфічних даних;

- східно-середземноморська та популяції середнього сходу (араби) — як для європейців до отримання специфічних даних.

- Наявність щонайменше двох чинників із чотирьох, перерахованих нижче:

- підвищений рівень ТГ: >1,7 ммоль/л (150 мг/дл) або проведення специфічної гіполіпемічної терапії;

- знижений рівень ХС ЛПВЩ: <1,03 ммоль/л (40 мг/дл) у чоловіків і <1,29 ммоль/л (50 мг/дл) у жінок або проведення специфічної терапії з приводу дисліпемії;

- артеріальна гіпертензія (САТ >130 мм рт. ст. та/або ДАТ >85 мм рт. ст.) або гіпотензивна терапія з приводу раніше діагностованої АГ;

- підвищений рівень глюкози в плазмі крові натще >5,6 ммоль/л (100 мг/дл) або раніше діагностований ЦД 2-го типу. За глікемії натще понад 5,6 ммоль/л настійно рекомендується проведення ГТТ, проте це не є необхідним для визначення наявності синдрому.

За даними епідеміологічних досліджень, в індустріальних країнах серед населення віком понад 30 років до 10% жінок і 15% чоловіків мають метаболічний синдром без порушення вуглеводного обміну, а за даними British Regional Heart Study встановлено, що близько 50% чоловіків з ожирінням хворіють на "повний метаболічний синдром" (абдомінальне ожиріння, артеріальна гіпертензія, гіперглікемія, дисліпемія) [16, 24, 25, 30, 32]. Поширеність метаболічного синдрому у загальній популяції у різних країнах коливається від 14% до 24% [2, 14, 26]. Актуальність проблеми пов'язано зі значною розповсюдженістю метаболічного синдрому, швидким розвитком ускладнень, що призводять до інвалідності та смерті. За своєю природою цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) належить до багаточинникових патологій. У його генезисі важливу роль відіграють генетична схильність і чинники довкілля, які індукують порушення функції β-клітин і втрату чутливості тканин до інсуліну. Зв'язок між ожирінням і розвитком МС і ЦД-2 — давно встановлений факт. У пацієнтів із надмірною масою тіла є значні запаси вільних жирних кислот (ВЖК) в організмі, а також підвищений вміст ВЖК у плазмі крові. Крім того, для цієї категорії хворих характерними є знижена чутливість периферичних рецепторів до інсуліну та підвищений рівень ендогенного інсуліну (EI) в крові. Інсулін ак-

тивує синтез ВЖК і ТГ, знижує швидкість окислення ВЖК у печінці та секрецію ліпопротеїнів у кровобіг. Отже, за синдрому IP вміст жиру в печінці зростає [5, 11, 33]. Уявлення про функції жирової тканини останніми десятиріччями значно змінилися. За сучасними уявленнями, жирова тканина є ендокринним органом із плейотропною функцією. Адипоцити продукують низку цитокінів (лептин, адипонектин, резистин, вісфатин, TNF- $\alpha$ , ІЛ-6), що відіграють важливу роль у регуляції енергетичного балансу, чутливості до інсуліну, імунологічної відповіді та стану кровонесних судин. Зокрема, активується продукція цитокінів, що індукують стан інсулінорезистентності (TNF- $\alpha$ , ІЛ-6), пригнічується синтез інсуліносенсибілізуючих ліпоцитокінів (адипонектин). Адипоцити продукують й інші біологічно активні сполуки: адипсин, металопротеази, ферменти, інгібітор активатора плазміногену 1, ангіотензиноген, ангіотензин, естрогени, ВЖК. У сукупності ці чинники координують енергетичний обмін, реологію крові, запальні реакції, функцію ендотелію [6, 7, 29]. Адипонектин регулює енергетичний гомеостаз і механізми, які беруть участь у забезпеченні чутливості тканин до інсуліну, за рахунок стимуляції аденозинмонофосфаткінази (АМФК) та інгібіції ацетил-коензим-А-карбоксилази. Це поліпептид із 247 амінокислотних залишків. Він підвищує чутливість тканин до інсуліну, стимулює окислення жирних кислот, утворення лактату, зменшує кількість ферментів глюконеогенезу. Адипонектин справляє протизапальну, кардіопротекторну дію: пригнічує активність макрофагів і мієломонцитів, синтез прозапального цитокіну TNF- $\alpha$ , знижує рівень печінкової глюкози, ВЖК, ТГ. Адипонектин є одним із маркерів несприятливого прогнозу перебігу ЦД-2, оскільки він патогенетично пов'язаний з усіма механізмами формування даної патології та метаболічного синдрому. Його динаміка відображає стан метаболізму, з одного боку (жирового, вуглеводного, гормонального), і активність імунної системи (активація каскаду прозапальних цитокінів) — з іншого. Так, низький рівень адипонектину у сироватці крові розглядається як маркер метаболічного синдрому [27].

За однією з гіпотез ЦД-2 розвивається внаслідок порушень функціонування механізмів неспецифічної резистентності організму. Активація системи цитокінів відіграє суттєву роль у патогенезі МС, ішемічної хвороби серця та є маркером тяжкості та предиктором прогресування цих захворювань. Гіперглікемія, гіперліпідемія, інсулінорезистентність та адаптивна гіперінсулінемія впливають на клітини імунної системи, сприяють розвитку ме-

таболічної імунодепресії, формується стійке імунологічне порушення. Дана патологія може бути причиною багатьох ускладнень ЦД-2, тому має вчасно діагностуватися. За виявлення імунопатології у хворих на ЦД-2 слід проводити адекватну імуномодулюючу терапію. У свою чергу, зміни в імунній системі, що їх виявляють у хворих з ожирінням і ЦД-2, можуть брати безпосередню участь у виникненні та прогресуванні атеросклерозу та його клінічних проявів. Зміни в імунній системі є важливою складовою метаболічного синдрому [4, 12, 28].

У ході застосування будь-яких імуномодулюючих препаратів важливо дотримувати певних засад. Зокрема, підставою до їх призначення мають бути чіткі клініко-лабораторні критерії. Добір препарату здійснюється спільно з імунологом, у процесі лікування проводиться моніторинг імунологічних показників. Основною вимогою до сучасних патогенетичних та імуномодулюючих препаратів є їхня здатність справляти регуляторну дію як на продукцію цитокінів, так і на утворення активних метаболітів кисню з одночасною активацією антиоксидантного захисту. Отже, важливою ланкою діагностики та лікування метаболічного синдрому є виявлення імунних порушень та імунокорекція [19]. Сучасні можливості імунодіагностики дозволяють вчасно виявляти імунну дисфункцію, а новітні імуномодулюючі препарати здатні ефективно потенціювати базове лікування та вторинну профілактику за метаболічного синдрому.

Саме цим вимогам відповідає тимоміметик — препарат Імунофан, ампули 0,005% розчин 1,0 (НВП "Біонкс", Російська Федерація). Імуномодулюючий препарат Імунофан належить до четвертої генерації тимоміметичних препаратів, є синтетичним аналогом поліпептидів гормонів тимуса. На відміну від інших тимоміметичних препаратів, він справляє простагландиннезалежну дію і може застосовуватися як інгібітор імунозапальних процесів. Важливою відмінною особливістю препарату є його здатність впливати лише на клітини з різко зміненими показниками метаболічної та функціональної активності. Його вплив на продукцію медіаторів запалення визначається вихідним рівнем цитокінів (принцип імунокорекції): за низького вмісту цитокінів їх продукція активується, за високого, навпаки — пригнічується. Доведено, що на тлі призначення Імунофану за хронічних запальних процесів знижується рівень прозапальних цитокінів ІЛ-6, TNF- $\alpha$  та СРП, і зростає рівень протизапальних цитокінів ІЛ-4, ІЛ-10. Один із важливих механізмів дії препарату — здатність активувати кисневі механізми фагоцитозу в макрофагах і нейтрофілах, з одночасним підсиленням антиоксидантних внутрішньоклітинних механізмів і нейт-

ралізацією надмірної кількості активних форм кисню. Це в подальшому запобігає патологічному апоптозу імунотропних клітин. Препарат посилює протівірусний і протибактеріальний захист, активуючи клітинний імунітет і фагоцитоз. Він корегує гуморальний імунітет, нормалізуючи синтез антитіл IgG, IgM, знижує рівень IgE (тобто позбавлений алергізуючої дії), посилює чутливість клітин до ліків, зокрема антибіотиків, тому застосовується у хворих за наявності антибіотикорезистентності. Препарат позитивно впливає на реологічні властивості крові, регулює рівень холестерину, справляє непряму антиоксидантну дію (за рахунок стимуляції продукції церулоплазміну, лактоферину та активації каталази), мембраностабілізуючий ефект (за рахунок нормалізації процесів ПОЛ, пригнічення розпаду фосfolіпідів клітинних мембран і синтезу арахідонової кислоти), адаптогенну, антидепресивну дію (активується продукція ендорфінів, енкефалінів). Він зменшує також прояви інтоксикації, алергії, долає множинну стійкість до ліків (МСЛ). Дія препарату поетапна, розпочинається через 2-3 години після введення (швидка фаза) і триває до 4 місяців (проміжна і повільна фази). Препарат показано для хворих з імунною дисфункцією на тлі хронічних інфекцій, алергії, псоріазу, як супровід хіміотерапії, призначається для подолання синдрому хронічної втоми. Препарат потенціює дію етіотропних, нестероїдних протизапальних препаратів. Імунофан з успіхом застосовувався у лікуванні ендокордиту, септичних ускладнень, сприяє ефективнішому загоєнню операційних ран, трофічних виразок.

Обґрунтованість застосування препарату у хворих на ЦД-2 із метаболічним синдромом визначається його імуномодулюючим ефектом і вищевказаними механізмами дії. Метою його застосування є забезпечення адекватної імунної відповіді [13, 15, 18].

Враховуючи фазовість дії препарату, ми запропонували таку схему його застосування: 0,005% — 1,0 мл в/м протягом 10 днів, далі 1,0 мл в/м через день 5 разів, а в подальшому 1,0 мл в/м 1 раз на 21 день тричі або тривало, здійснюючи імунологічний контроль 1 раз на три місяці. Тривала підтримуюча терапія забезпечує стійкий результат за клініко-лабораторними даними.

Показанням до призначення препарату Імунофан у хворих на ЦД-2 у складі МС є один із перерахованих нижче параметрів загального аналізу крові та імунограми:

1) стійка тривала (понад місяць) лейкопенія — загальна кількість лейкоцитів за декомпенсації/активації запальних процесів нижче від  $4,0 \times 10^9/\text{л}$ ;

2) стійка тривала (понад місяць) лімфопенія —

зниження абсолютного числа лімфоцитів (АЧЛ) — у період ремісії нижче від  $1,5 \times 10^9/\text{л}$  і за декомпенсації/активації запальних процесів нижче від  $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ;

3) стійке тривале (понад місяць) порушення клітинного імунітету — зниження рівня Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>) нижче від 45%, Тх (CD4<sup>+</sup>) нижче від 20%, CD8<sup>+</sup> нижче від 20%, CD20<sup>+</sup> нижче від 20%, CD16<sup>+</sup> нижче від 15%;

4) порушення імунорегуляторного індексу IRI (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) — <1,5 у період ремісії та <2,0 у період декомпенсації;

5) неадекватна реакція гуморального імунітету у період декомпенсації/активації запальних процесів — гіпогаммаглобулінемія (зниження рівня антитіл IgG, IgM, IgA) або дисгаммаглобулінемія (зниження рівня IgG, підвищення рівня IgM, IgA);

6) порушення неспецифічного імунітету — зниження показників фагоцитарної активності: фагоцитарне число (ФЧ) <4, фагоцитарний індекс (ФІ) <40%;

7) цитокіновий дисбаланс: надмірно високі рівні TNF $\alpha$ , ІЛ6, ІЛ1, ІЛ8 у поєднанні з низьким рівнем ІЛ4, ІЛ10, адипонектину.

Вказані відхилення мають носити стійкий, тривалий (понад місяць) характер або спричинити синдром системної запальної імунної відповіді (SIRS) і тяжкі ускладнення на тлі інфекційно-запального синдрому та/або декомпенсації ЦД.

Мета роботи — вчасне виявлення імунної дисфункції у хворих на метаболічний синдром, приведення імунної системи до адекватної імунної відповіді, ефективного потенціювання базового лікування та вторинної профілактики із застосуванням імунокоригуючого препарату Імунофан.

## МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Нами обстежено 69 хворих на МС, який визначали за критеріями ВООЗ і Європейської групи з вивчення інсулінорезистентності (1999). Серед них 30 чоловіків і 39 жінок віком від 39 до 69 років і з тривалістю ЦД від 0,5 місяця до 20 років. Клінічне обстеження включало ретельне збирання анамнезу кожного хворого, деталізацію скарг як загального характеру, так і специфічних для патології органів шлунково-кишкового тракту, аналіз клінічних проявів захворювання, проведення додаткових методів обстеження (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини), визначення антропометричних показників (ІМТ і співвідношення окружність талії / окружність стегон — ОТ/ОС). Усім хворим, крім загальноклінічного, проводили й ретельне лабораторне обстеження глюкози у крові натще та постпрандіальної глюкозооксидазним методом за

допомогою апарату "Екзан", глікованого гемоглобіну (HbA1c) за допомогою біохімічного аналізатора D10. Функцію печінки у хворих на МС визначали за активністю аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) діагностичними наборами чеської фірми "Lachema", вмістом загального білірубину та його фракцій за модифікованою методикою. У сироватці крові визначали концентрацію холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЦ) набором фірми "Lachema", ТГ набором реактивів за допомогою екстракційного методу Флетчера. Концентрацію адипонектину, ендogenous інсуліну (ЕІ) визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів згідно з методологією фірми Bio Vendor (Німеччина). Враховували також значення артеріального тиску.

Всі обстежені отримали консультацію імунолога та пройшли кініко-імунологічне обстеження перед і через 28 днів після початку лікування. Проведено стандартні тести на оцінку функції клітинного, гуморального імунітету та фагоцитарної активності: визначення рівня СРП. Кількість клітин CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> і CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> визначали методом імунофлуоресценції (Статус) набором моноклональних і поліклональних антитіл ООО "Сорбент" (Подольськ); рівні імуноглобулінів IgM, IgG, IgA — методом радіальної імунодифузії у гелі (РІД) за Манчіні (ФГУП "НПО "Микроген" МЗ РФ); IgE сироватки крові — за методом, запропонованим Желтавою В.В., Чекотило В.М. (а.с. № 672733 від 1979 р.); активності фагоцитозу (ФЧ, ФІ) — за методом аналізу внутрішньоклітинного клінінгу з використанням *Candida albicans*.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Обстежені були рандомізовані у дві групи. Основну склали 39 осіб із МС, синдромом діабетичної стопи та низкою інших ускладнень (енцефалопатія, нефропатія III-IV ступеня за Mogensen, ангіопатія сітківки), які отримували базове лікування згідно із затвердженими протоколами та імунокорекцію препаратом "Імунофан". До контрольної групи увійшли 30 хворих із МС, у яких виявлено аналогічні ускладнення. Ці пацієнти отримували лише базове лікування.

Серед 39 хворих основної групи окремо виділено дві підгрупи:

— I підгрупа — 30 (77%) осіб, які мали всі згадані клінічні ознаки, у тому числі синдром діабетичної стопи без гнійно-некротичних процесів і трофічних виразок;

— II підгрупа — 9 (23%) хворих із гнійно-некротичними процесами на стопах і трофічними вираз-

ками, через що у клінічному плані пацієнти даної підгрупи були значно тяжчими.

У групі контролю у 10 (33,3%) хворих виявлено гнійно-некротичні процеси та трофічні виразки нижніх кінцівок. В обох підгрупах основної групи хворі отримували препарат "Імунофан" за однаковою схемою. Групи не відрізнялися за клінічними характеристиками. У хворих обох груп діагностовано ЦД-2 середнього (66,6% випадків) і тяжкого ступеня (табл. 1).

Всі обстежені отримували базове лікування — цукрознижувальні препарати: гліклазид MR 30 мг до 4 таблеток на добу, гліметірид 4 мг до 4 таблеток на добу; розіглітазон 4-8 мг на добу; метформін до 2000 мг на добу; гіпотензивні: інгібітори АПФ, блокатори кальцієвих каналів, антагоністи рецепторів до ангіотензину-II, діуретики; гіполіпідемічні: симвастатин 20 мг/добу; кардіомагніл. У хворих спостерігався андроїдний тип ожиріння. ІМТ в основній групі складав  $33,38 \pm 2,96$  кг/м<sup>2</sup>, в осіб контрольної групи —  $32,4 \pm 1,28$  кг/м<sup>2</sup>, що співпадає з відповідними критеріями МС, запропонованими ВООЗ. В обстежених нами 69 хворих рівень HbA1c складав  $9,4 \pm 1,2\%$ . У більшості пацієнтів клінічні симптоми, характерні для захворювань печінки, були відсутні. Найчастіше спостерігалися невизначений дискомфорт, відчуття важкості, ниючий біль у верхньому правому квадранті живота (іноді біль посилювався у рухах), прояви астеничного, диспепсичного синдрому. У 70% випадків виявлено гепатомегалію, край печінки рівний, заокруглений. Збільшення селезінки, жовтяниці, "печінкових знаків" виявлено не було. Гіпербілірубінемія (у межах 25-40 мкмоль/л) спостерігалась у 8% випадків, значно частіше вміст білірубину був у межах норми. Найчастіше виявлялося підвищення активності АСТ (у 2 рази) та АЛТ (у 2-3 рази) порівняно з контролем (АСТ  $0,3 \pm 0,08$  мМ/л·год, АЛТ  $0,5 \pm 0,05$  мМ/л·год). Порушення ліпідного спектру крові виявлено у 97,6% хворих із МС: ХС ЛПНЦ —  $5,23 \pm 1,29$  ммоль/л, ТГ —  $4,54 \pm 2,19$  ммоль/л. Рівень ЕІ був підвищеним:  $98,8 \pm 28,4$  мкМО/мл, вміст адипонектину — зменшеним ( $0,75 \pm 0,35$  мкг/мл).

У різних групах спостереження у 86-100% випадків діагностовано артеріальну гіпертензію, у 23-53% — ІХС, у 23-50% — дисциркуляторну енцефалопатію, у 22-44% — нефропатію, у 94-100% — ангіопатію сітківки, у 100% хворих — синдром діабетичної стопи, який часто спричинював трофічні виразки нижніх кінцівок. У 9 (23%) обстежених основної групи виявлено трофічні виразки лівої стопи, що тривало не загоювалися. В основі розвитку цього ускладнення ЦД лежать судинні, мета-

## Клінічна характеристика хворих

Показник	Основна група n=39	I підгрупа основної групи n=30	II підгрупа основної групи n=9	Контрольна група n=30
Вік (роки):	53,6±7,8	60,2±5,2	58,3±6,7	58,3±6,7
Стать:				
жінки	22 (52%)	18 (60%)	4 (44,4%)	17 (56%)
чоловіки	17 (48%)	12 (40%)	5 (55,5%)	13 (44%)
Середня тривалість ЦД 2-го типу:		7,13±5,35	9,2±5,8	7,13±5,32
до 5 років	18 (46,1%)	15 (50%)	3 (33,3%)	3 (33,3%)
понад 10 років	15 (38,4%)	10 (30%)	5 (55,5%)	5 (55,5%)
Ступінь:				
легкий	0	0	0	0
середній	26 (66,6%)	23 (76,7%)	3 (33,4%)	20 (66,6%)
тяжкий	13 (33,4%)	7 (23,3%)	6 (66,6%)	10 (33,4%)
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	33,38±2,96	33,9±3,42	32,89,2±2,5	32,4±1,28
ОТ (см)	109,0±11,4	111,0±10,5	107,2±12,2	108,0±9,6
Артеріальна гіпертензія	35 (89,7%)	26 (86,6%)	9 (100%)	27 (90%)
ІХС	9 (23,0%)	7 (23,2%)	2 (22,2%)	16 (53%)
Неалкогольний стеатогепатоз	28 (71,7%)	22 (73,4%)	6 (66,6%)	15 (50%)
Синдром діабетичної стопи	39 (100%)	30 (100%)	9 (100%)	30 (100%)
СДС із трофічними виразками	9 (23,0%)	0	9 (100%)	10 (33,3%)
Діабетична ретинопатія	37 (94,8%)	28 (93,3%)	9 (100%)	26 (33,3%)
Діабетична нефропатія	12 (30,7%)	8 (26,6%)	4 (44,4%)	14 (33,3%)
Дисциркуляторна енцефалопатія	19 (23,0%)	15 (50%)	4 (44,4%)	8 (33,3%)

болічні та імунологічні зміни, які врешті решт не лише погіршують якість життя пацієнтів, але й часто стають причиною їх смерті. Тому так гостро стоїть питання розробки ранніх маркерів діагностики та нових способів профілактики і лікування даних ускладнень, де одне з провідних місць може посісти імунотерапія. Імунологічний статус пацієнта завжди дає можливість прогнозувати подальший перебіг захворювання.

#### Особливості імунної патології в обстежених та їх динаміка на тлі імунотерапії

У хворих на МС встановлено стійкі відхилення у роботі імунної системи, які класифікуються як вторинний набутий не-СНІД-асоційований метаболічний імунодефіцит із комбінованими порушеннями (за МКХ 10, шифр Д.84.9).

Ступінь імунної недостатності (ІН) в усіх 69 обстежених визначали за відхиленнями в імунограмі. Так, I ступінь ІН виявлено у 20 (28,9%) хво-

рих, II ступінь — у 42 (61%), III ступінь — у 7 (10,1%) пацієнтів. Функціональний клас (ФК) встановлювали за сукупністю клінічних, лабораторних проявів імунної патології та якістю життя хворого (анкета якості життя EURO QOL 5D). ФК I встановлено у 32 (46,3%) хворих, ФК II — у 37 (53,6%) осіб (табл. 2)

В обстежених виявлено стійкі імунологічні відхилення, що значною мірою стосувалися порушень Т-клітинної ланки імунітету (табл. 2): зниження абсолютного числа лімфоцитів (АЧЛ) виявлено у 40,5% випадків, кількості Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>) — у 34,7%, Тх (CD4<sup>+</sup>) — у 40,5%, Тс (CD8<sup>+</sup>) — у 49,2%, низький ІРІ (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) — у 63,7%, зменшення кількості натуральних кілерів (CD16<sup>+</sup>) — у 18,8% хворих.

Т-клітинні порушення поєднувалися з недостатністю неспецифічного захисту, зокрема, з порушеннями фагоцитарної активності нейтрофілів і макрофагів. Зниження активаційної здатності (ФІ)

Розподіл імунологічних змін в обстежених

Показник	Всі обстежені n=69	Основна група n=39	I підгрупа основної групи n=30	II підгрупа основної групи n=9	Контрольна група n=30
ІН I ступеня	20 (28,9%)	10 (25,6%)	8 (26,6%)	2 (22,2%)	10 (25,6%)
ІН II ступеня	42 (61%)	26 (66,6%)	22 (73,3%)	4 (44,4%)	16 (53,3%)
ІН III ступеня	7 (10,1%)	3 (7,2%)	0	3 (33,3%)	4 (44,4%)
ФК I	32 (46,3%)	17 (43,5%)	15 (50%)	2 (22,2%)	15 (50%)
ФК II	37 (53,6%)	22 (54,4%)	15 (50%)	7 (77,7%)	15 (50%)
ФК III	0	0	0	0	0
↓CD3 <sup>+</sup> <45%	24 (34,7%)	14 (35,8%)	9 (30%)	5 (55,5%)	10 (30%)
↓CD4 <sup>+</sup> <30%	28 (40,5%)	13 (33,3%)	10 (30%)	3 (33,3%)	15 (50%)
↓CD8 <sup>+</sup> <20%	34 (49,2%)	21 (53,8%)	15 (50%)	6 (66,6%)	13 (43,3%)
↓IRI (CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> ) <1,5	44 (63,7%)	23 (58,9%)	17 (58%)	6 (66,6%)	21 (66,6%)
↓CD20 <sup>+</sup> <20%	0	0	0	0	0
↓CD16 <sup>+</sup> <15%	13 (18,8%)	7 (17,9%)	5 (16%)	2 (22,2%)	6 (20%)
↑CRP >12 од	58 (85,5%)	37 (94,8%)	19 (63%)	8 (88,8%)	21 (66,6%)
IgG >16 у поєднанні з надмірними IgM, IgA	36 (52,1%)	24 (61,5%)	17 (58%)	7 (77,7%)	12 (40%)
IgG <9 у поєднанні з високими IgM, IgA	13 (18,8%)	5 (12,8%)	3 (10%)	2 (11,1%)	8 (26%)
↓АЧЛ <1,5×10 <sup>9</sup> /л	28 (40,5%)	13 (33,3%)	9 (30%)	4 (44,4%)	15 (50%)
↓ФЧ <4	31 (44,9%)	14 (35,8%)	10 (30%)	3 (33,3%)	17 (58%)
↓ФІ <40%	22 (31,8%)	8 (20,5%)	5 (16%)	3 (33,3%)	14 (46,6%)
↑HbA1c >10,0%	69 (100%)	39 (100%)	30 (100%)	9 (100%)	30 (100%)
ХС <4,5 ммоль/л	11 (15,9%)	6 (15,3%)	4 (13%)	2 (22,2%)	5 (16%)
ХС >5,4 ммоль/л	28 (40,5%)	16 (41,0%)	13 (3,3%)	3 (33,3%)	12 (40%)

виявлено у 31,8% спостережень, поглинальної здатності (ФЧ) — у 44,9% випадків.

Разом із тим, у більшості хворих (52,1,5%) відзначено загальну тенденцію до компенсаторної гіперактивації гуморальної ланки імунітету — нормальну кількість В-лімфоцитів (CD20<sup>+</sup>) і гіперпродукцію імуноглобулінів усіх класів (табл. 2).

Такий імунологічний профіль вказує на виснаження клітинної ланки імунітету. Втрата хелперного контролю В-клітинної ланки імунітету є підставою до надмірної, поліклональної активації В-лімфоцитів, утворення аутоантител та/або активації В-лімфоцитів суперантигенами, одним з яких є золотистий стафілокок. Порушення процесів фагоцитозу, його незавершеність або низька активаційна здатність фагоцитів, діяльність яких є початковим етапом імунної відповіді в цілому, є підставою до розвитку стійкого дисбалансу цитокінового профілю у бік гіперактивації окремих прозапальних цитокінів (ІЛ6, ЧНП $\alpha$ ) і гострофазних протеїнів (підвищений рівень СРП виявлено у 85,5% хворих).

Надмірний рівень ІЛ6, ЧНП $\alpha$ , СРП, з одного бо-

ку, створюють умови до пролонгації запальних процесів (є маркерами хронічного запалення), а з іншого, як доведено, відіграють провідну роль у формуванні ендотеліальної дисфункції, яка і є причиною багатьох ускладнень цукрового діабету (ІХС, АГ, нефропатії, ангіопатії). Гіперпродукцію прозапальних цитокінів пов'язано зі зниженим рівнем адипонектину — цитокіну, що виробляється адипоцитами, регулює жировий обмін та інші метаболічні процеси. Дослідженнями останніх років доведено його роль у формуванні метаболічного синдрому.

Таким чином формується хибне коло, в якому стійкі метаболічні зміни, зумовлені ЦД-2, спричиняють порушення імунної відповіді, а в подальшому, через пролонгацію запалення, оксидативний стрес, цитокіновий дисбаланс — прогресування ускладнень цукрового діабету. Тому, на нашу думку, дуже важливим є використання у комплексній терапії ЦД-2 препаратів з імуномодулюючою дією, спрямованою на клітинну ланку імунітету, які одночасно гармонізували б гуморальний захист. Таким вимогам відповідає тимоміметик 4-го покоління,

препарат "Імунофан", який діє не лише як імунокоректор, а й як нейрорегуляторний пептид.

У частини хворих (18,8%), в основному це особи з трофічними виразками нижніх кінцівок та ІН III ст., крім клітинних порушень, виявлено дисглобулінемію — недостатній рівень IgG на тлі гіперпродукції IgM та IgA. Це є несприятливою прогностичною ознакою у хворих на ЦД-2. За даними імунограми у них можна прогнозувати тяжчий перебіг інфекційно-запальних захворювань, розвиток сепсису, рецидивуючого фурункульозу, флегмон, абсцесів, тяжких пневмоній тощо.

Як показало наше дослідження, такі імунопатологічні прояви трапляються частіше серед хворих із гнійно-некротичними процесами та трофічними виразками нижніх кінцівок, як в основній, так і в

контрольній групах. Вони характерні для хворих із тривалістю захворювання понад 10 років. Таким пацієнтам показано додаткове призначення імуноглобулінів в/в або в/м, або обґрунтоване поєднане призначення препарату "Імунофан" з імуноглобулінами.

Характеристику імунопатологічних змін в обстежених контрольній та основній групі наведено у табл. 2-4.

Детальніший розгляд імунологічних показників виявив вірогідну різницю між окремими параметрами хворих основної та контрольної груп. Так, у хворих контрольної групи перед початком лікування вірогідно нижчими були середні значення показників CD16<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, фагоцитарної активності (ФЧ, ФІ), АЧЛ, і спостерігалася більш виражена диспротеїнемія ( $p < 0,05$ ). Це пояснюється тим, що у контрольній

Таблиця 3

Імунологічні показники обстежених перед початком лікування

Показник	Основна група n=39	I підгрупа основної групи n=30	II підгрупа основної групи n=9	Контрольна група n=30
АЧЛ ( $\times 10^9$ /л)	2,3 $\pm$ 0,8	2,14 $\pm$ 0,9	2,6 $\pm$ 0,8	1,9 $\pm$ 0,3*
CD3 <sup>+</sup> (%)	45,8 $\pm$ 7,8	46,5 $\pm$ 7,2	45,3 $\pm$ 8,4	42,2 $\pm$ 1,2
CD20 <sup>+</sup> (%)	20,2 $\pm$ 6,4	19,3 $\pm$ 5,9	21,0 $\pm$ 7,4	20,3 $\pm$ 1,2
CD16 <sup>+</sup> (%)	24,9 $\pm$ 5,8	26,5 $\pm$ 5,8	23,5 $\pm$ 6,0	28,4 $\pm$ 4,5*
CD4 <sup>+</sup> (%)	26,3 $\pm$ 5,7	26,4 $\pm$ 5,0	26,3 $\pm$ 5,9	28,0 $\pm$ 1,2
CD8 <sup>+</sup> (%)	23,5 $\pm$ 5,0	19,8 $\pm$ 4,4	26,3 $\pm$ 5,9	15,2 $\pm$ 1,4*
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	2,32 $\pm$ 1,0	1,33 $\pm$ 1,0	1,31 $\pm$ 0,9	1,8 $\pm$ 0,6
ФЧ	4,3 $\pm$ 1,16	4,0 $\pm$ 1,19	4,5 $\pm$ 1,13	3,9 $\pm$ 1,1*
ФІ (%)	48,4 $\pm$ 9,4	49,5 $\pm$ 9,5	47,2 $\pm$ 9,3	41,2 $\pm$ 4,1*
IgM (г/л)	3,6 $\pm$ 1,4	3,5 $\pm$ 1,3	3,7 $\pm$ 1,5	2,5 $\pm$ 1,1
IgA (г/л)	5,4 $\pm$ 2,3	5,0 $\pm$ 2,5	5,7 $\pm$ 2,1	1,5 $\pm$ 0,9*
IgG (г/л)	22,6 $\pm$ 11,2	20,4 $\pm$ 11,1	23,7 $\pm$ 12,3	14,3 $\pm$ 7,6*

**Примітка:** \* — різниця показників основної та контрольної груп вірогідна ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4

Імунологічні показники обстежених після лікування

Показник	Основна група n=39	I підгрупа основної групи n=30	II підгрупа основної групи n=9	Контрольна група n=30
АЧЛ ( $\times 10^9$ /л)	2,7 $\pm$ 0,4	2,45 $\pm$ 0,5	3,14 $\pm$ 0,3	1,92 $\pm$ 0,4**
CD3 <sup>+</sup> (%)	50,1 $\pm$ 7,6	49,9 $\pm$ 7,6	50,3 $\pm$ 7,7	43,2 $\pm$ 1,3**
CD20 <sup>+</sup> (%)	21,4 $\pm$ 5,6	21,3,3 $\pm$ 5,6	21,8 $\pm$ 4,5	23,5 $\pm$ 1,2
CD16 <sup>+</sup> (%)	20,0 $\pm$ 6,8	21,5 $\pm$ 7,1	20,5 $\pm$ 6,3	26,5 $\pm$ 6,8
CD4 <sup>+</sup> (%)	41,7 $\pm$ 5,3	40,8 $\pm$ 6,2	42,0 $\pm$ 4,4	30,6 $\pm$ 1,3**
CD8 <sup>+</sup> (%)	22,4 $\pm$ 5,5	23,3 $\pm$ 5,6	21,5 $\pm$ 5,5	16,8 $\pm$ 1,1**
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,8 $\pm$ 0,2	1,74 $\pm$ 0,1	1,95 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 1,2 **
ФЧ	5,5 $\pm$ 0,6	5,5 $\pm$ 0,86	5,6 $\pm$ 0,52	4,0 $\pm$ 0,9**
ФІ (%)	54,5 $\pm$ 8,5	49,5 $\pm$ 9,5	59,6 $\pm$ 7,6	43,5 $\pm$ 2,4**
IgM (г/л)	2,8 $\pm$ 1,0	2,6 $\pm$ 1,0	3,05 $\pm$ 0,9	1,9 $\pm$ 0,4**
IgA (г/л)	4,2 $\pm$ 1,3	4,1 $\pm$ 1,3	4,4 $\pm$ 1,2	2,5 $\pm$ 0,4**
IgG (г/л)	13,8 $\pm$ 6,6	12,3 $\pm$ 7,7	14,5 $\pm$ 5,5	11,1 $\pm$ 6,7**

**Примітка:** \* — різниця показників основної та контрольної груп вірогідна ( $p < 0,05$ ).

групі кількість хворих із гнійно-некротичними змінами та трофічними виразками була більшою — 33,3% проти 23,0% в основній групі, у яких спостерігається тотальне пригнічення імунного захисту.

Нами зроблено висновок, що за ЦД-2 можливі два варіанти імунопатологічних розладів:

I варіант — порушення функції клітинного імунітету, фагоцитозу з компенсаторною гіперактивацією гуморальної ланки імунітету; II варіант — пригнічення клітинної ланки, порушення фагоцитозу та пригнічення гуморального імунітету. II варіант відповідає фазі гнійно-некротичних ускладнень або передуює їм.

Обидва варіанти імунопатологічних змін вимагають імюнокорекції. Але, якщо за I варіанту досить призначати препарати, що коригують клітинний імунітет, або використовувати препарат "Імунофан", який універсально впливає на всі ланки імунного захисту, то за II варіанту до згаданих препаратів доцільно додавати імуноглобуліни.

Отже, імунологічне обстеження хворих із ЦД є вкрай необхідним. Воно дає можливість виявити загрозу та попередити розвиток ускладнень, дає підстави до вчасного адекватного призначення імуномодуючих препаратів спрямованої дії та подальшого моніторингу ефективності лікування. Встановлені нами імунопатологічні зміни у хворих на МС доводять обґрунтованість і доцільність терапії препаратом "Імунофан" у даної групи хворих.

Після проведеного лікування за клінічними та лабораторними показниками встановлено, що кращими були результати лікування хворих основної групи порівняно з контрольною. Під впливом комплексного лікування (поєднання базової терапії з імунокорекцією) поліпшилися метаболічні показники та зменшились ознаки інсулінорезистентності, дисліпідемії, отримано позитивний клініко-лабораторний результат. Диспансерний нагляд протягом 2 місяців підтвердив позитивну динаміку метаболічних показників, що у клінічному плані супроводжувалося задовільним загальним станом пацієнтів, покращанням якості життя. За результатами повторного обстеження через 28 днів лікування у хворих II підгрупи основної групи відбувалось

очищення трофічних виразок, поява нових грануляцій, що свідчило про загоєння ран.

Після лікування виявлено поліпшення імунологічного профілю у хворих, які отримували імунотерапію. Вірогідно збільшилися кількість CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> лімфоцитів та IRI (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>), покращала фагоцитарна активність — зросли показники ФІ, ФЧ, нормалізувалася продукція імуноглобулінів усіх класів (p<0,05, табл. 4, 5).

Цікавою виявилася динаміка імуноглобулінів на тлі лікування. Відзначено, що рівень IgG нормалізувався незалежно від вихідного рівня (гіпер- або гіпопродукція). Також нормалізувався вміст IgM, але залишався дещо підвищеним рівень IgA. У хворих контрольної групи, які отримували лише базову терапію, рівні імуноглобулінів мали тенденцію до нормалізації, різниця не була вірогідною. В окремих хворих контрольної групи (з гнійно-некротичними ускладненнями) вміст IgG залишався низьким після лікування, що є прогностично несприятливою ознакою.

#### Ефективність і стерпність "Імунофану"

Добра стерпність препарату була у 27 хворих (75%), задовільна — у 12 (25%), незадовільної не відзначено.

У 2 хворих на 5-7-й день приймання препарату виникали побічні ефекти, зумовлені активацією клітинного імунітету: незначний підйом температури, грипоподібний стан, артралгія, загострення хронічних інфекційних процесів. Ці явища тривали 6-12 годин, минали самостійно, без додаткової корекції лікування. Всі хворі, які отримували "Імунофан", відзначали зменшення проявів інтоксикації, астенії, нормалізацію сну, настрою, зменшення больових відчуттів, адаптогенну дію з 7-10-го дня лікування. Імунотропна терапія сприяла поліпшенню якості життя пацієнтів в основній групі, надто помітно у другій підгрупі основної групи, тобто у хворих із гнійно-некротичними явищами. Якість життя пацієнтів оцінювали за анкетною EURO QOL 5D (табл. 5).

Отже, у хворих на метаболічний синдром виявлено значні відхилення в усіх ланках імунної системи.

Таблиця 5

Показники якості життя обстежених (бали)

Показник	Перед лікуванням	Після лікування
Основна група, n=39	7,0±1,5	5,5±0,5
I підгрупа основної групи, n=30	6,0±0,5	5,0±0,5
II підгрупа основної групи, n=9	8,0±1,5	6,5±1,5
Контрольна група, n=30	6,5±1,5	6,0±0,5**

**Примітка:** \* — різниця показників основної та контрольної груп вірогідна (p<0,05).

Вони зумовлені глибокими метаболічними розладами і залежать від тяжкості та тривалості захворювання. Стійкі відхилення в імунній системі є основою для формування та прогресування ускладнень цукрового діабету. Хворим на цукровий діабет 2-го типу слід проводити імунологічне обстеження та консультацію імунолога двічі на рік з метою моніторингу імунологічного статусу та вчасного призначення адекватної імунотерапії. Базова терапія, яку традиційно отримують хворі з даною патологією, не може повною мірою поліпшити стан імунної системи.

### ВИСНОВКИ

1. У хворих на метаболічний синдром виявлено стійкі зміни у різних ланках імунної системи: клітинний, гуморальний імунітет, фагоцитарна активність. Таким пацієнтам потрібно проводити моніторинг стану імунної системи шляхом імунологічного обстеження.

2. Ступінь і глибина імунопатологічних змін залежать від тяжкості, тривалості хвороби і є прогностичним критерієм розвитку діабетичних ускладнень.

3. Призначення імунотропної терапії хворим на метаболічний синдром не лише показано, але й патогенетично обґрунтовано та необхідно з метою профілактики та стримування прогресування ускладнень даного захворювання.

4. Препарат "Імунофан" вірогідно нормалізує показники клітинного, гуморального імунітету, покращує якість фагоцитозу у хворих на метаболічний синдром.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Аметов А.С.* Инсулиносекреция и инсулинорезистентность: две стороны одной медали // Проблемы эндокринологии. — 2002. — Т.48, №3. — С. 31-37.
2. *Багрій А.Е.* Артеріальна гіпертензія в контексті профілактики серцево-судинних захворювань // Журнал "Нова медицина". — Київ. — 2006. — С.30-33.
3. *Боднар П.М.* Сучасні тенденції в терапії ЦД типу 2 // Здоров'я України. — 2005. — №19. — С. 10-11.
4. *Бережная Н.М.* Клиническая иммунология: возможности и реальность // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2006. — №2. — С.12-16.
5. *Лутай М.І., Мітченко О.І.* Дисліпідемія як фактор ризику серцево-судинних захворювань // Нова медицина. — 2006. — С. 38-58.
6. *Ларін О.С., Анастасій Л.В., Сакало О.А., Корнієнко А.Б., Малижєв В.О.* Взаємозв'язок циркулюючих цитокінів (ТНФ, ІЛ-1) із вмістом у крові тригліцеридів і холестерину у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу. Новий аспект терапевтичної дії нової норму // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2004. — № 1(6). — С. 24-30.
7. *Малижєв В.О., Анастасій Л.В., Ларін О.С., Неборачко М.В., Гирявенко О.Я.* Ліпоцитокіни в генезі цукро-

вого діабету 2-го типу // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2005. — № 1(10). — С. 3-25.

8. *Маньковський Б.М.* Корекція факторів ризику серцево-судинних захворювань при цукровому діабеті // Нова медицина. — 2006. — С. 34-37.
9. *Маньковський Б.Н.* Инсулинорезистентность: механизмы формирования и возможные пути коррекции // Рациональная фармакотерапия. — 2007. — №1(02). — С. 35-38.
10. *Митченко Е.И.* Новый взгляд на патологию, произрастающую на общей почве: диабет и сердечно-сосудистые заболевания // Український медичний часопис. — 2007. — №2(58). — С. 4-13.
11. *Мітченко О.І.* Ожиріння як фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань // Нова медицина. — 2006. — С. 24-29.
12. *Мкртумян А.М., Забелина В.Д., Земсков В.М., Толмакова Л.А., Антонова О.А.* Метаболический синдром и состояние вторичного иммунодефицита // Проблемы эндокринологии. — 2000. — №4. — С. 10-14.
13. *Онїщук В.А.* Імуномодулятори (імуноглобуліни, тималін, Т-активін, спленін) у комплексному лікуванні та вторинній профілактиці ревматизму з в'ялим перебігом: Дис... канд.мед.наук. — К. — 1993. — 19 с.
14. *Паньків В.І.* Цукровий діабет, переддіабет і серцево-судинні захворювання // Практична ангіологія. — 2007. — №1(6). — С. 4-10.
15. *Покровский В.И., Лебедев В.В., Шлепова Т.М.* Имунофан — пептидный препарат нового поколения в лечении инфекционных и онкологических заболеваний: свойства, область применения // Практикующий врач. — 1997. — №12. — С 26-31.
16. *Томашевська О.Я.* Клініко-лабораторні показники в пацієнтів із метаболічним синдромом залежно від рівня загального холестеролу в крові // Український медичний часопис. — 2007. — №2(58). — С. 66-71.
17. *Тронько М.Д., Лучицький Є.В., Паньків В.І.* Ендокринні аспекти метаболічного синдрому: Навчальний посібник. — Київ-Чернівці, 2005. — 185 с.
18. *Чоп'як В.В, Городенко Н.Г., Потьомкіна Г.О.* // Застосування препарату імунофан для лікування хворих на часто рецидивуючу герпетичну інфекцію // Методичні рекомендації, Львів-Київ. — 2006. — 24 с.
19. *Чабан Т.І., Доніш Р.М., Доніш А.В., Чернецька Т.В.* Аналіз невдач лікування при цукровому діабеті 2-го типу. // Український медичний часопис. — 2007. — №4(60). — С. 79-83.
20. *Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group.* The metabolic syndrome — a new worldwide definition. Lancet 2005; 366: 1059-1062.
21. *Bestermann W, Houston MC, Basile J, et al.* Addressing the global cardiovascular risk of hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome in the southeastern United States, part II: treatment recommendations for management of the global cardiovascular risk of hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome. Am J Med Sciences 2005; 329: 292-305.
22. *Eberly L.E., Prineas R., Cohen J.D., Vazquez G., Zhi X, Neaton J.D., Kuller L.H.* Metabolic syndrome: risk factor distribution and 18-year mortality in the multiple risk factor intervention trial. Diabetes Care, 2006; 29 (1): 123-130.

23. Fujiwara T., Saitoh S., Takagi S., Takeuchi H., Isobe T., Chiba Y., Miura T., Shimamoto K. Development and progression of atherosclerotic disease in relation to insulin resistance and hyperinsulinemia. *Hypertens. Res.*, 2005;28(8): 665–670.
24. Houston MC, Basile J, Bestermann WH, et al. Addressing the global cardiovascular risk of hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance in the southeastern United States. *Am J Med Sciences* 2005; 329: 276–291.
25. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). // *Journal of Hypertension* 2007; 25: 1105–1187
26. Miyaki K., Hara A., Naito M., Naito T., Nakayama T. Two new criteria of the metabolic syndrome: prevalence and the association with brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese male workers. *J. Occup. Health*, 2006; 48(2): 134–140.
27. Meier U, Gressner AM: Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin // *Clin C/iem.* 2004, 50(9), 1511-25.
28. P.A. van Zvinter, G.Mancia. The metabolic syndrome — a therapeutic challenge. Amsterdam, the Netherlands 2007: 99.
29. Pittas A.G., Joseph N., Greenberg A.S. Adipocytokines and insulin resistance// *J.Clin. Endocrin. Metabol.* 2004, 89, 447-452.
30. Segura J, Orozco E, Gonzalez-Albarran O, et al. Should metabolic syndrome influence the cardiovascular prognosis of low-medium risk hypertensive patients? *Diabetes* 2006; 55(Suppl. 1): A535 (abstract).
31. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 dec; 37 (12): 1595–607.
32. Ryden L., Standi E., Bartnik M., Van den Berghe G., et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.*, 2007; 28(1): 88–136 .
33. Uzunlulu M., Oguz A., Tinazli M., Takir M., Eker P. Relationship between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and metabolic syndrome in Turkish patients. *Acta Cardiol*, 2005;60(5): 532–536.

## РЕЗЮМЕ

**Иммунотерапия больных метаболическим синдромом****Н.В. Скрипник**

На основе данных литературы и собственных исследований охарактеризованы особенности иммунного статуса больных метаболическим синдромом. Степень и глубина иммунных изменений зависят от тяжести, длительности болезни и является прогностическим критерием развития диабетических осложнений. Проанализировано комплексное влияние тимомиметика "Иммунофан" у больных метаболическим синдромом со стойкими иммунными расстройствами. Охарактеризован механизм действия данного препарата, обоснована схема его длительного применения у данной группы больных в сочетании с базовой терапией. Доказаны эффективность, безопасность и патогенетическое действие "Иммунофана". "Иммунофан" достоверно нормализует показатели клеточного, гуморального иммунитета, улучшает фагоцитоз при метаболическом синдроме. Современные возможности иммунодиагностики позволяют своевременно обнаруживать иммунную дисфункцию, а иммуномодулирующий препарат "Иммунофан" способен эффективно потенцировать базовое лечение и вторичную профилактику при метаболическом синдроме.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, иммунная система, тимомиметик "Иммунофан".

## SUMMARY

**Immunotherapy in patients with metabolic syndrome****N.V. Skrypnyk**

This manual article deals with peculiarities of immunological status of patients suffering from diabetes mellitus with metabolic syndrome. The degree of immunopathological changes depends on the complexity and duration of the disease and serve as a prognostic criterion for a development of complications of type 2 diabetes. Influence of timomimetic "Immunofan" (Scientific Manufacturing Enterprise "BIONOX", Russian Federation) on patients with type 2 diabetes with persistent immunological disorders was analysed. Pharmacokinetics the substantiation of its long application for the given group of patients in combination with basic therapy are shown. The effectiveness, safety and pathogenetic influence of "Immunofan" on patients with type 2 diabetes were proved. The drug reliably normalizes indices of cellular, humoral immunity, improves the quality of phagocytosis in patients suffering from diabetes mellitus with metabolic syndrome. Present-day possibilities of immunodiagnosics allow to detect the immune dysfunction in time, and the immune correcting medicine "Immunofan" can effectively potentiate the basic treatment and secondary prophylaxis at metabolic syndrome.

**Key words:** metabolic syndrome, immune system, timomimetic "Immunofan".

Дата надходження до редакції 15.06.2009 р.