

ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОТЕРАПИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

К.С. ДЯДИНА, А.М. ЗЕМСКОВ, Т.А. БЕРЕЖНОВА, М.Д. МИХАЙЛОВА,
В.А. ЗЕМСКОВА, Г.В. ДОБРОСОЦКИХ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

Аннотация. *Актуальность* поиска новых путей лечения различных заболеваний гнойно-воспалительной этиологии подтверждается тем, что наблюдается рост заболеваемости, которая, в свою очередь, служит критерием снижения коллективного иммунитета, а также приводит к развитию осложнений, увеличению летальности, инвалидизации населения. *Целью исследования* явилось изучение особенностей характера, выраженности иммунопатологии; повышение эффективности стандартного лечения гнойно-воспалительных заболеваний за счет дополнительной иммунотерапии. *Материалы и методы исследования.* Объектом исследования были пациенты с гнойно-воспалительными заболеваниями: обострение глубокой пиодермии, обострение хронического пиелонефрита, обострение хронического сальпингоофорита. В ходе работы мы изучали особенности характера и выраженность иммунопатологии, мишени действия иммуномодуляторов; эффективность стандартного лечения заболеваний за счет дополнительной иммунотерапии; определяли принципы выбора адекватной дифференцированной коррекции защитных реакций в комплексном лечении больных. Пациентов разделили на 3 группы, с различными вариантами гнойно-воспалительных заболеваний. Первая группа в комбинации со стандартной терапией получали один препарат галавит; вторая – больным с отдельными нозоформами заболеваний назначали, по одиночке и в совокупности ронколейкин, ликопид; деринат, суперлимф; тимоген, полиоксидоний; а в третьей назначали сочетание стандартного лечения с галавитом и гипоксеном. Оценка эффективности воздействия препаратов оценивалась через две-три недели и два-три месяца. До и после лечения у больных оценивали гематологические показатели, данные иммунограмм, а также параметры метаболического статуса. В отдельных случаях включали изучение биохимических и бактериологических параметров. *Результаты и их обсуждение.* При полученных данных, в ходе научного исследования, были выделены основные закономерности: формирование общих, типовых вариаций выше указанных показателей, характеризующих инфекционный процесс и более специфических изменений, которые зависят от патогенеза заболеваний. *Заключение.* В ходе исследования была выявлена клинико-лабораторная эффективность дифференцированной иммунотерапии, установлены диагностические гемато-иммуно-метаболические параметры значимых лабораторных показателей, оценена клинико-лабораторная эффективность стандартного и иммунокорректирующего лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями.

Ключевые слова: суперлимф, тимоген, галавит, гипоксен, иммунотерапия.

PROSPECTS FOR IMMUNOTHERAPY OF PURULENT INFLAMMATORY DISEASES

K.S. DYADINA, A.M. ZEMSKOV, T.A. BEREZHNOVA, M.D. MIKHAILOVA,
V.A. ZEMSKOVA, G.V. DOBROSOTSKY

*Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko
Studencheskaya street, 10, Voronezh, 394036, Russia*

Abstract. *The relevance* of the search for new ways to treat various diseases of purulent-inflammatory etiology is confirmed by the fact that there is an increase in the incidence rate, which, in turn, serves as a criterion for reducing collective immunity, and also leads to the development of complications, increased mortality, and disability of the population. *The aim* of the study was to study the characteristics of the nature, severity of immunopathology; increasing the effectiveness of the standard treatment of purulent-inflammatory diseases due to additional immunotherapy. *Materials and methods.* The object of the study was patients with purulent-inflammatory diseases: exacerbation of deep pyoderma, exacerbation of chronic pyelonephritis, exacerbation of chronic salpingoophoritis. In the course of the work, we studied the character traits and severity of immunopathology, the target of the action of immunomodulators; the effectiveness of the standard treatment of diseases due to additional immunotherapy; determined the principles of choosing an adequate differential correction of protective reactions in the complex treatment of patients. Patients were divided into 3 groups, with various variants of purulent-inflammatory diseases. Patients were divided into 3 groups, with various variants of purulent-

inflammatory diseases. The first group in combination with standard therapy received one drug galavit; the second - patients with individual nosoforms of the diseases were prescribed, individually and in aggregate, roncoleukin, lycopid; derinat, superlymph; thymogen, polyoxidonium; and in the third, a combination of standard treatment with galavit and hypoxene was prescribed. Evaluation of the effectiveness of the effects of drugs was evaluated after two to three weeks and two to three months. Before and after treatment, hematological parameters, immunogram data, and metabolic status parameters were evaluated in patients. In some cases, included the study of biochemical and bacteriological parameters. **Research results and discussion.** With the data obtained, in the course of a scientific study, the main patterns were identified: the formation of general, typical variations of the above indicators that characterize the infectious process and more specific changes that depend on the pathogenesis of diseases. **Conclusion.** In the course of the study, the clinical and laboratory effectiveness of differentiated immunotherapy was identified, diagnostic hemato-immuno-metabolic parameters of significant laboratory indications were established, and the clinical and laboratory effectiveness of standard and immunocorrective treatment of patients with purulent-inflammatory diseases was evaluated.

Key words: superlymph, thymogen, galavit, hypoxene, immunotherapy.

Актуальность. Актуальность поиска новых путей лечения различных заболеваний гнойно-воспалительной этиологии подтверждается тем, что наблюдается рост заболеваемости, которая в свою очередь служит критерием снижения коллективного иммунитета, а также приводит к развитию осложнений, увеличению летальности, инвалидизации населения [1, 2].

Противомикробная терапия не всегда является эффективной. Это объясняется антибиотикорезистентностью большого количества микроорганизмов, участвующих в формировании патологического процесса. Кроме того, в патогенезе важную роль, зачастую, играет вторичное инфицирование, что влечет за собой необходимость корректировки проводимого лечения. При этом, высока вероятность возникновения и других осложнений, таких как иммунологические расстройства, нарушения перекисного окисления липидов и белков, и других с суммарной частотой от 40% до 60% [3].

Следует признать, что, в целом, иммунотропное нескорректированное лечение гнойно-воспалительных заболеваний без использования метаболических, модулирующих воздействий, интерферонов/интерфероногенов нельзя считать квалифицированным. Стоит отметить, что и применение иммунофармакотерапии в лечении гнойно-воспалительных заболеваний имеет свои особенности. Не обоснованное и не контролируемое применение иммунофармакотерапии, при различных заболеваниях, может способствовать ухудшению течения основного состояния вплоть до развития осложнений. Анализируя данную особенность, любое назначение препаратов должно учитывать особенности изменения показателей при различных вариантах гнойно-воспалительных заболеваний: иммунологических, клинических, гематологических и др., [4-6]. При проведении исследований необходима объективная диагностика иммунопатологии, как фактора утяжеления и хронизации заболеваний.

Для лечения *гнойно-воспалительных заболеваний* (ГВЗ) в качестве вспомогательной иммунотерапии уже использовали – анатоксины, вакцины, донорские гамма (иммуно) глобулины, полисахаридные препараты, гепон, тамерид, ридостин, нуклеинат натрия, глутоксим, миелопептиды, лейкинферон, иммуномакс, имунофан, ронколейкин и др. Однако считать, что проблема решена полностью нельзя, поскольку некоторые вопросы объективной оценки иммунологических расстройств у больных, эффектов модуляторов, показаний для их выбора не решены полностью [5, 7].

Цель исследования изучить особенности характера степени иммунологических нарушений, определить мишени воздействия иммуномодуляторов на течение воспаления разной этиологии, повысить эффективность стандартной терапии гнойно-воспалительных заболеваний.

Материалы и методы исследования. План проведения клинического исследования был представлен на заседании Этического комитета Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации и соответствует положениям Хельсинской Декларации по вопросам медицинской этики. Все пациенты дали информированное согласие на проведение клинико-лабораторного обследования, дополнительное назначение препаратов. В настоящем исследовании приняли участие пациенты с *гнойно-воспалительными заболеваниями* (ГВЗ): *обострением глубокой пиодермии* (ОГП), *обострением хронического пиелонефрита* (ОХПН), *обострением хронического сальпингоофорита* (ОХСО).

Пациентов разделили на три группы, с различными вариантами ГВЗ. Первая группа в комбинации со стандартной терапией получала препарат галавит; вторая – больным с отдельными нозоформами заболеваний назначали, по одиночке и в совокупности ронколейкин, ликолипид; деринат, суперлимф, тимоген, полиоксидоний. В третьей назначалось дополнительно к стандартному лечению галавит и гипоксен. Оценка эффективности терапии производилась через две-три недели и два-три месяца. Стратегической задачей исследования было выявление клинико-лабораторного эффекта дифференцированной иммунотерапии, ее механизмов, с разработкой лабораторных показаний для выбора отдельных вариантов лечения. До и после лечения у больных оценивали гематологические показатели, данные иммунограмм, а

также параметры метаболического статуса. В отдельных случаях включали изучение биохимических и бактериологических параметров.

Проведение индивидуальной и групповой оценки иммунопатологии у пациентов осуществлялось путем определения степени изменения параметров; формирования с помощью *коэффициента диагностической ценности (Kj)*, типовых *формул гематологических расстройств (ФГР)*, *формул метаболических расстройств (ФМР)*, *формул расстройств иммунной системы (ФРИС)*, *формул мишеней иммунокоррекции (ФМИ)*, *формул «собственного» (ФМИсоб)* независимого от стандартного лечения эффекта модуляторов.

В дополнение был использован частотный анализ, позволяющий учитывать риск возникновения патологии исходя из показателей второй-третьей степеней в группе пациентов; корреляционный, учитывающий образование сильных связей между лабораторными показателями; инверсионный, позволяющий трансформировать формулы мишеней иммунокоррекции в лабораторные маркеры выбора отдельных видов лечения больных.

Объективность контролируемого клинико-лабораторного мониторинга пациентов достигалась через стандартизацию. Четко были регламентированы сроки обследования пациентов, формирование контрольных групп сравнения здоровых пациентов, получающих стандартное лечение, его комбинацию с модуляторами и др.; панели современных клинико-лабораторных методов; базового лечения; методов математического анализа результатов; сочетанного анализа динамики иммунологических, рутинных лабораторных, клинических параметров интегральными показателями: баллами, рангами др.; характеристики ассоциативных процессов в лабораторной сфере динамикой количества сильных, с коэффициентом корреляции более 0,6, внутрисистемных (перекрестных иммунологических), межсистемных (иммунологических и гематологических), внесистемных (иммунологических и биохимических, прочих показателей) связей.

Результаты и их обсуждение. В ходе анализа стандартизованных параметров пациентов (гематологических и иммунологических), страдающих обострением глубокой пиодермии, хронического пиелонефрита, хронического сальпингоофорита были установлены две закономерности. Первая указывает на инфекционный процесса в общем, а вторая характеризует специфические нарушения, которые напрямую зависят от патогенеза заболеваний.

При оценке рутинных гематологических показателей мы пришли к выводу, что они не носят специфического характера, а следовательно, не имеют высокого диагностического значения при выбранных нозологиях.

Анализ показателей иммунного статуса выявил универсальный характер патологии и был представлен либо дисбалансом, либо подавлением клеточного звена иммунитета, стимуляцией гуморального, снижением фагоцитарной активности патологии, при наличии риска формирования аутоагрессивных, токсических состояний, увеличения провоспалительных цитокинов.

Методические уровни оценки иммунологического статуса включали следующее: предварительный, направленный на выявление от минимальной до предельной, отдельных показателей иммунитета и конкретных, которые направлены на выявление, с использованием частотного анализа, риска развития заболевания второй-третьей степеней по отдельным тестам; точечный по отдельным параметрам с определением вектора и степени отличий от нормы.

В ходе исследования нами были определены максимальные изменения клеточного звена иммунитета при ОГП, медианные при ОХПН, ОХСО. Динамика показателей гуморального звена иммунитета и *натуральных киллеров (НК)* определена как максимальная и средняя. При этом, максимальные вариации изменения фагоцитарных показателей были определены при ОГП и ОХСО.

В острой стадии гнойно-воспалительного поражения дермы кожи, проведенный частотный анализ, констатировал угнетение клеточного звена иммунитета, преобладание иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов и молекул средней массы. Следует отметить, что данные результаты сочетались с угнетением показателей фагоцитарного звена иммунитета. В случае рецидива хронического пиелонефрита регистрировалась изменения показателей клеточного иммунитета, гуморального, с учетом повышения показателей цитокинового звена. В свою очередь, при обострении хронического сальпингоофорита регистрировались нарушения гармонизации между показателями клеточного звена иммунитета, при повышении показателей гуморального, фагоцитарного и цитокинового звеньев.

Формула расстройств иммунной системы характеризовалась избирательным фармакологическим воздействием при определенных гнойно-воспалительных нозологиях: ОГП – *циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК)* третьего ранга (положительный вектор вариации), *натуральные киллерные клетки цитотоксические* третьего ранга (положительный вектор вариации), *ИЛ 6* третьего ранга (положительный вектор вариации); ОХСО – *T-клетки* третьего ранга (положительный вектор вариации), *Ig M* третьего ранга (положительный вектор вариации); ОХПН – *B-лимфоциты* третьего ранга (положительный вектор вариации), *молекулы средней массы (МСМ)* третьего ранга (положительный вектор вариации), *тест с нитросиним тетразолием спонтанный* второго ранга (отрицательный вектор вариации).

На наш взгляд, определенные комбинации патологических реакций на гнойное воспаление находят-

ся в прямой зависимости от механизма развития заболевания и обладают значительным диагностическим потенциалом.

При анализе метаболических показателей была выявлена универсальная реакция активации факторов свободно-радикального окисления липидов и белков на фоне дисбаланса ферментативных и неферментативных параметров антиоксидантной системы. У пациентов с ОГП, ОХПН, ОХСО выраженность этих изменений прогрессивно возрастала. При рассмотрении слагаемых типовых формул метаболических расстройств выявлены следующие ключевые параметры: при обострении глубокой пиодермии – витамин *E* (ВЕ) третьего ранга (положительный вектор вариации), МДА второго ранга (положительный вектор вариации), ОАА второго ранга (отрицательный вектор вариации); при обострении хронического пиелонефрита – оснований *Шиффа* (ОШ) второго ранга (положительный вектор вариации), СОД второго ранга (отрицательный вектор вариации), МДА третьего ранга (положительный вектор вариации); при обострении хронического сальпингоофорита ($VE^+_2 OAA^-_2 OSH^+_2$).

Стратегической задачей исследования было выявление клинико-лабораторного эффекта дифференцированной иммунотерапии, ее механизмов, с разработкой лабораторных показаний для выбора отдельных вариантов лечения. Процесс оценивания и формирования соответствия результативности эффектов фармако-иммунологической комбинации препаратов, используемых при гнойно-воспалительных нозологиях, определенного происхождения, а именно с *галавитом* оказался объективно некорректным. Поэтому, нами были проанализированы точки приложения «собственного» эффекта иммунокорректора.

Из 24 избранных иммунологических параметров, с учетом действия системного иммуномодулятора, у пациентов страдающих обострением глубокой пиодермии установлен факт репрезентативного изменения пяти иммунологических показателей до начального уровня. В этом случае, наблюдалось увеличение активности не только показателей гуморального, но и фагоцитарного звена иммунитета со снижением показателей цитокинового звена. По итогу, при ОГП формула расстройств иммунной системы выглядела следующим образом: факторы некроза опухоли (ФНО) третьего ранга (отрицательный вектор вариации), клетки маркера апоптоза (отрицательный вектор вариации), *Ig M* второго ранга (положительный вектор вариации).

У больных, страдающих ОХПН, на фоне применения системного иммуномодулятора, были выявлены положительные изменения от начального уровня семи иммунологических параметров. Формула расстройств иммунной системы была следующей: фагоцитарный показатель третьего ранга (положительный вектор вариации), тест с нитросиним тетразолием третьего ранга (положительный вектор вариации), иммуноглобулины класса *G* третьего ранга (отрицательный вектор вариации).

У лиц женского пола, с ОХСО, подвергнутых системной иммуномодулирующей терапии, зарегистрированы значительные отличия показателей клеточного звена иммунитета, гуморального и цитокинового – по семи параметрам. Формула расстройств иммунной системы, базирующаяся на вышеуказанных результатах, выглядит следующим образом: НК Т- зависимые третьего ранга (положительный вектор вариации), ЦИК третьего ранга (отрицательный вектор вариации), *Ig M* третьего ранга (отрицательный вектор вариации).

Под влиянием комбинации модулятора *галавита* с антиоксидантом *гипоксеном* у пациентов произошло снижение вариаций параметров метаболического статуса от уровня нормы при ОХПН и ОХСО, но не ОГП. Определение состава ключевых мишеней иммунометаболической терапии показало их дифференцированность в зависимости от вида патологических процессов. При пиодермии опорными показателями была активация антиокислительной активности (ОАА) плазмы крови, на фоне накопления витамина *E* и снижения уровня *малонового диальдегида* (МДА); при пиелонефрите отмечено угнетение образования МДА со стимуляцией антиокислительной активности и общих тиолов; при сальпингоофорите произошло повышение образования антиоксидантного фермента, антиокислительной активности и уменьшение исходного завышенного церулоплазмينا.

Приведенные данные свидетельствуют, что патогенез гнойно-воспалительных заболеваний, по видимому, определяюще влияет на характер типовых изменений иммуно-метаболических показателей у больных и на наборы ключевых мишеней комбинации модулятора с метаболитом.

Таким образом, механизм действия модулятора *галавита* и его комбинации с метаболитом *гипоксеном* оказался дифференцированным при ГВЗ различного генеза, что не подтверждает наличие у него неких, однажды установленных, универсальных, стабильных паспортных мишеней в иммуно-метаболической системе. Возможно, что эта закономерность распространяется и на другие аналогичные препараты.

В предварительных исследованиях было показано, что дополнительная иммунотерапия в целом, хотя и с определенными особенностями, стимулировала общую действенность базовой терапии ГВЗ. При этом мишенями модуляторов и их комбинаций оказались не только иммунологические, но и гематологические, бактериологические и иные показатели больных.

Дополнительную информацию дает использование ранговой оценки сгруппированных гематологических, иммунологических, бактериологических и иных показателей, позволяющее свести отдельные

функции организма к одной цифре и количественно охарактеризовать ее по шкале – значительные (>66%), средние (33-66%), незначительные (<33%) отличия.

Для повышения клинико-лабораторной эффективности стандартного лечения ОГП были избраны модуляторы различного происхождения: *ронколейкин*, стимулирующий *T*, *B*-клетки, НК, образование эндогенных кортикостероидов, интерферона; *ликопид* – увеличивающий бактерицидную и цитотоксическую активность фагоцитов, *T*, *B*-клеток, синтез антител, цитокинов, их комбинация.

Важную информацию дает сопоставительный анализ ключевых параметров ФРИС до и после лечения. Так, в остром периоде ОГП у пациентов согласно ФРИС наблюдалось максимальное накопление индукторов аутоиммунных процессов ЦИК, НК с цитотоксической функцией, провоспалительного ИЛ 6. После проведения традиционного лечения формула видоизменилась, отражая стимуляцию содержания третьей степени – ИЛ 8, НКц, *маркеров апоптоза* (Ma) клеток. После дополнительного назначения пациентам *ронколейкина* регистрировалась преимущественная избыточная продукция высокой степени *Ig M*, ЦИК, *T*-активных клеток; то же – *ликопида*: *T*-регуляторов, *Ig A*, *T*-цитотоксических лимфоцитов/супрессоров; то же – комбинации двух модуляторов – НКц, *IgG* и противовоспалительного ИЛ 4.

Все приведенные данные отражают общую закономерность – итоговую активацию иммунологической реактивности у пролеченных больных с определенной заменой ключевых параметров. Мы это связали с тем, что повторное обследование пациентов совпало с первой стимулирующей фазой действия модуляторов, которая сменяется модулирующей через несколько недель или даже месяцев.

На основе ранее представленных результатов исследования, иммунофармакологическое действие базисной терапии обострения глубокой пиодермии, воздействует на определенные параметры всех звеньев иммунитета за исключением цитокиновых. В результате применения *ронколейкина* отмечены репрезентативные выборки *T*- лимфоцитов, *B*- лимфоцитов, фагоцитарных показателей и *T*-лимфоцитов, фагоцитарных показателей, цитокиновых; *ликопида* – клеточные показатели, фагоцитарные показатели и *B*-лимфоциты, цитокиновые показатели; *галавита* – фагоцитарные показатели, цитокиновые показатели и *T*-лимфоциты, фагоцитарные показатели. При назначении *ронколейкина* с *ликопидом* – *T*-лимфоциты, фагоцитарные показатели и *T*-лимфоциты. Анализ исследуемых результатов регистрирует способность отдельных звеньев иммунитета к дифференцированной отзывчивости на моно и комбинированную иммунокоррекцию у пациентов, страдающих ОГП. Стоит отметить, что данные результаты характеризуют дифференцированное проявление быстрого и эффективного воздействия препаратов.

Конкретизация точек приложения иммуномодуляторов, до базисных параметров формулы мишеней иммунокоррекции, на изученной нами клинической схеме терапии ГВЗ представлена следующими результатами.

Стандартная терапия характеризуется активацией показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, с угнетением уровня *T* - *цитотоксических лимфоцитов (Тц)*. Качественный состав точек приложения при дополнении терапии *ронколейкином* подвергся полному изменению. При этом, оказывая влияние на *T*-актив. лимфоциты, иммуноглобулины класса *G*, и *T*-клетки. Использование *ликопида* усиливало не только поглотительную, но и метаболическую способности фагоцитов при условии угнетения ИЛ 6. Такие же изменения регистрируются и при применении *галавита*.

Выявлено дифференцированное влияние на комбинированные клинико-лабораторные параметры различных вариантов иммунофармакомодуляции. Отмечена довольно высокая результативность всех видов иммунофармакокоррекции в случае устранения клинических, гематологических и иммунологических параметров. Исключением является применение *ронколейкина*, так как санация гнойно-воспалительных локусов была снижена.

Учитывая обратный анализ, у лиц женского пола с ОГП, типовых ФМИ были выбраны лабораторные показания с целью подбора целенаправленной, разновариантной иммунотерапии. Базисная терапия показана при угнетении содержания *B*-лимфоцитов, *T*- цитотоксических лимфоцитов, НСТ-спонтанного. *Ронколейкин* показан при угнетении *T*-активных лимфоцитов, иммуноглобулинов класса *G* и *T*-лимфоцитов. Применение *ликопида* возможно при угнетении поглотительной и метаболической способности фагоцитов. В свою очередь, *галавит* нормализует показатели цитокинового звена иммунитета в комплексе с увеличением количества клеток *маркера апоптоза*. Комбинация *ронколейкина* с *ликопидом* при глубокой пиодермии актуальна в случае снижения активности *B*-лимфоцитов, *T*-цитотоксических лимфоцитов и оперативной кислород-продуцирующей способности нейтрофилов.

На основании характера иммунопатологии, при рецидивировании хронического пиелонефрита, необходимо представить ряд иммунокорректирующих средств: *деринат*, *суперлимф* и *галавит*.

У пациентов с ОХПН в остром периоде заболевания регистрировалось избыточное количество *B*-клеток, маркеров токсикоза – МСМ, снижение оперативного НСТтеста.

У больных, подвергнутых стандартному лечению, при выписке из стационара, формировалась иная форма ключевых лабораторных расстройств – НК с цитотоксическими свойствами, иммунных глобулинов и провоспалительного фактора некроза опухоли (ФНО- α). Комплекс базовых лекарственных средств с *суперлимфом* обеспечил преимущественную активацию поглотительной способности фагоцитов и син-

тез иммуноактивных ЦИК. После дополнительного введения *дерината* у пациентов с ОХПН отмечалось увеличение числа *T*-регуляторов, тимусзависимых НК-клеток, концентрации *Ig M*. После проведения двухкомпонентной иммунотерапии у больных регистрировалась активация иммунологической реактивности по *B*-клеткам, фагоцитарному показателю, *T_H*-клеткам.

Анализ состава итоговой *формулы расстройств иммунной системы* (ФРИС) у больных также продемонстрировал закономерность не нормализации, а модификации, скорее даже стимуляции иммунного статуса после проведенного иммуотропного лечения.

Быстрое и эффективное действие базисной терапии ОХПН на определенные звенья иммунитета дало наименьшие результаты, так как репрезентативные изменения регистрировались только по гуморальному и клеточному звеньям. Наблюдалось не только количественное, но и качественное удвоение вышеназванного результата при терапии *суперлимфом* и *галавитом* – *K*-, *Ф*-, *Ц*- и *Ц*-; *K*-, *Ц*- и *T*-, *Ц*-; *B*-, *Ц*- и *T*-, *B*-. Потенцированное усиление активности иммунной системы обусловлено применением *дерината* и комбинации с *суперлимфом* – *T*-, *B*-, *Ц*- и *Ф*-, *Ц*-; *T*-, *B*-, *Ф*-, *Ц*- и *K*-, *Ц*-.

Определенные точки приложения действия на лимфоидную систему различных схем иммунофармакомодуляции. Так, при базисной терапии ФМИ характеризовалась повышением активности *T*-лимфоцитов, *Ig A* и угнетением ЦИК. В диапазон мишеней иммунофармакокоррекции, при ее дополнении *суперлимфом*, попали НКт и НКр, ИЛ 4 с положительным вектром вариации. При одинаковых условиях использование *дерината* провоцировало увеличение количества *T*-регуляторных клеток и *B*-лимфоцитов. Реализация увеличения фагоцитарного показателя, ИЛ 4 и угнетение *T*-регуляторных лимфоцитов выявлено при терапии *галавитом*. Комбинированное применение иммунофармакокоррекции – *T*-хелперов, *Tr* и снижения ЦИК.

В исследовании был предусмотрен выбор лабораторных параметров, основанный на оценке результатов слагаемых формул мишеней иммунокоррекции. С целью применения у пациентов с ОХПН отдельных видов иммунофармакотерапии. При этом, базисная терапия эффективна в рамках угнетения количества *T*-лимфоцитов, *IgA* и увеличения ЦИК. *Суперлимф* – натуральные киллеры тимусзависимые и натуральные киллеры регуляторные – снижение количества, а ИЛ 4 – увеличение. Аналогичные результаты – при назначении *дерината* по *T*-лимфоцитам регуляторным, *B*-лимфоцитам, *T*-лимфоцитам цитотоксическим; как и комбинации с *галавитом* и комплекса *суперлимфа* с *деринатом* – снижение фагоцитарного показателя, ИЛ 4, *T*-лимфоцитов регуляторных и *T*-хелперов, *T*-лимфоцитов регуляторных, увеличение ЦИК соответственно.

На основе анализа литературных данных зарубежных и отечественных источников для повышения эффективности стандартной терапии при ОХПН были выбраны: *тимоген*, *полиоксидоний* и *галавит*.

У пациенток ОХСО, согласно исходной формулы расстройств иммунной ФРИС, ведущими оказались: дефицит *T*-клеток, избыточное содержание *Ig M* на фоне роста уровня ИЛ 6.

После реализации стандартного не иммуотропного лечения в числе ключевых тестов оказались – *Ig G* с вектором стимуляции, НСТсп и *T*-хелперы (*T_H*) – супрессии. В случае дополнительного назначения большим женщинам *тимогена* произошло увеличение уровня – *T*-активных лимфоцитов, ИЛ 8, ФЧ. В аналогичных условиях стимулятор фагоцитоза *полиоксидоний* обеспечил – потенцирование поглотительной способности фагоцитов и числа двух регуляторных субпопуляций НК. В свою очередь комплекс *тимогена* с *полиоксидонием* способствовал накоплению *B*-клеток, провоспалительного ИЛ 8, увеличению ФЧ.

По результатам проведенного исследования мобильное и эффективное иммунофармакотропное действие стандартной терапии ОХСО, относительно звеньев иммунитета, было количественно распределено следующим образом: клеточное, гуморальное и клеточное, клеточное звенья. Однако, с учетом репрезентативной динамике установленной по показателям клеточных и гуморальных защитных реакций, при назначении *тимогена* выявлена низкая эффективность. Использование комбинации *полиоксидония* и *галавита* оказало целенаправленное влияние на *T*-, *Ф*-, *Ц*- и *T*-, *Ф*-; *K*-, *Ф*-, *Ц*- и *B*-, *Ц*-звенья. Комбинированная иммунофармакотерапия с использованием *тимогена* и *полиоксидония* у больных лиц женского пола обусловила нормализующее действие на клеточные, гуморальные и фагоцитарные параметры.

На основе вышесказанного была поставлена задача по выявлению ключевых точек приложения иммунофармакотропных эффектов. ФМИ при стандартной терапии ОХСО была представлена следующим образом – уменьшение числа *T*-лимфоцитов активированных, *T*-хелперов (*T_H*), увеличение *IgM*. Комбинация с *тимогеном* – увеличение *T*-хелперов *T*-лимфоцитов цитотоксических и НКр. Необходимо провести аналогию результатов определения ключевых мишеней с *полиоксидонием* – накопление *Tr*, интенсификацию метаболической и поглотительной способности фагоцитов, а также с *галавитом* – активация поглотительной функции фагоцитов, ИЛ 4 и числа *T*-зависимых НК. Базисными мишенями в лимфоидной системе, лиц женского пола страдающих ОХСО, при использовании *тимогена* и *полиоксидония* следующие: *T_H*, НСТак – со стимулирующим потенциалом динамики и МСМ – с подавляющим.

Анализ состава ключевых ФМИ позволил представить клинико-лабораторные параметры для применения дифференцированной иммунофармакотропной терапии пациентов. Применение стандартной

терапии обусловлено при увеличении *T*- лимфоцитов активированных, *T*- хелперов и *IgM*. Недостаток *T*- хелперов, *T*- лимфоцитов цитотоксических и НКр дополняется назначением тимомиметика. Необходимо отметить, что *полиоксидоний* эффективно корректирует снижение *T*- лимфоцитов регуляторных, со снижением НСТсп и ФЧ. *Галавит* назначается при снижении фагоцитарного числа, провоспалительного цитокина и НКт. Комплексное лечение *timoгеном* и *полиоксидонием* предусмотрено при инактивации клеточного звена иммунитета, супрессии НСТак и увеличением МСМ.

Результирующая оценка клинико-лабораторной эффективности действия позволил определить сопоставимый уровень активности препаратов и охарактеризовать его выраженность и направленность эффекта.

Представленные в ходе исследования различные гнойно-воспалительные процессы мягких тканей и мочеполовой системы характеризуются однотипными изменениями иммунологических параметров, которые представлены угнетением *T*-звена иммунитета, фагоцитарных показателей и активации гуморальной защиты. Помимо этого, имеется определенный риск формирования не только аутоагрессивных, но и токсических реакций, накопление провоспалительных цитокинов.

В таком случае, формула расстройств иммунной системы характеризуется: при ОГП – ЦИК третьего ранга (положительный вектор вариации), НКц третьего ранга (положительный вектор вариации), ИЛ 6 третьего ранга (положительный вектор вариации), при ОХПН – *B*-клеток третьего ранга (положительный вектор вариации), МСМ третьего ранга (положительный вектор вариации), НСТсп второго ранга (отрицательный вектор вариации). *Обострени хронического сальпингоофорита* обусловлено наличием (T_3 IgM^+ $ИЛ6^+$) и механизма «собственного» действия иммуномодулятора *галавита*. При ОГП наблюдается увеличение до третьего ранга ЦИК, НКц и ИЛ 6; при обострени хронического пиелонефрита также активация до третьего ранга ИЛ 4, ФП, Тр; при обострени хронического сальпингоофорита произошли изменения по НКт до третьего ранга (положительный вектор вариации), ЦИК третьего ранга с отрицательным вектором вариации и аналогично, предыдущему показателю *Ig M*.

На основании использования различных видов анализа результатов клинико-лабораторного мониторинга больных с ГВЗ установлен итоговый рейтинг снижающейся эффективности вариантов дополнительного иммуностропного лечения: при ОГП – комбинация *ронколейкина* с *ликопидом*; *ликопид*; далее *ронколейкин*, *галавит*; при ОХПН – *суперлимф+деринат*, *галавит*; *деринат*; *суперлимф*; при ОХСО – *полиоксидоний*, *галавит*, *timoген*; композиция *полиоксидония* с *timoгеном*. Эффективность одного стандартного терапевтического пособия во всех случаях оказалась существенно меньшей. Установлено, что в группах больных с 3 нозоформами ГВЗ до и через два-три месяца после традиционного и комплексного лечения с *галавитом* и *гипоксеном*, частота формирования иммунопатологического инфекционного синдрома соответственно составила: 53-35-18%, 52-50-22%, 64-45-26%; гематологических маркеров воспаления – 50-33-26%, 45-39-21%, 56-34-18%; бактериологических показателей – 25-14-4%, 21-14-10%, 21-14-8%; клинических параметров – 61-35-20%, 40-17-4%, 79-30-8%. Явно установлена существенная утрата клинико-лабораторной действенности одного общепринятого набора лекарственных средств к второму-третьему месяцу и сохранение результативности их комбинации с модулятором *галавитом* и антиоксидантом *гипоксеном*, особенно по образованию иммунопатологического синдрома, гематологических и клинических показателей.

Заключение. В ходе исследования была выявлена клинико-лабораторная эффективность дифференцированной иммунотерапии, установлены диагностические гемато-иммуно-метаболические параметры значимых лабораторных показаний, оценена клинико-лабораторная эффективность стандартного и иммунотерапевтического лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями. Практический аспект проведенной работы подразумевает использование врачами общей практики (семейными), не являющимися специалистами в области клинической иммунологии, разработанных программ для ЭВМ при различных заболеваниях, путем введения цифровой части иммунограммы пациента в компьютер с итоговым получением списка рекомендуемых препаратов, из которых, согласно стандартным фармакологическим показаниям, противопоказаниям и другим критериям подбирается персонализированная иммунофармакотерапия. Дальнейшая разработка темы научного исследования имеет как практический, так и теоретический аспекты. Установление диагностически значимых гемато-иммуно-метаболическими параметров, формализованных в виде формул, позволит расширить спектр распознавания патологических представляется возможность сформулировать прикладной аспект тематики научного исследования, включающий увеличение диапазона практического применения иммуно-фармакологических воздействий для повышения эффективности лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями при использовании моноиммуномодуляторов различного происхождения, механизма действия, комбинаций, сочетания с метаболическим и антиоксидантом с определением лабораторных маркеров оптимальных видов иммунотерапии.

Литература

1. Земсков А.М., Земсков В.М., Бережнова Т.А., Земскова В.А., Кулинцова Я.В. Лабораторные

показатели, как маркеры диагностики и иммунотерапии инфекций // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. № 4. Публикация 2-20. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-20.pdf> (дата обращения: 05.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a321474c3a2d7.85794866.

2. Земсков А.М., Земсков В.М., Земскова В.А., Воронцова З.А., Золоедов В.И. Инновационно-аналитические технологии по итогам традиционного иммунологического мониторинга больных // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №2. С. 40–43. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16349.

3. Раннева Л.К., Хадарцева К.А. Применение препарата «спирамицин-веро» для лечения воспалительных заболеваний женских половых органов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-17. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4764.pdf> (Дата обращения: 30.04.2014). 39. DOI: 10.12737/3859.

4. Раннева Л.К., Хадарцева К.А. Применение препарата «спирамицин-веро» и раствора «анолит» для лечения вульвовагинитов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-10.pdf> (дата обращения: 17.02.2016). DOI: 10.12737/18565.

5. Ремез Е.А., Файзрахманова Л.Р., Наговицина С.В., Хадарцева К.А. Использование магнитотерапии при лечении хронических сальпингоофоритов // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, №4. С. 214-215.

6. Хадарцев А.А., Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ облучения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2- 57. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf> (дата обращения 30.06.2014).

7. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Волков В.Г., Хадарцева К.А., Карасева Ю.В., Хромушин В.А., Гранатович Н.Н., Гусак Ю.К., Чуксева Ю.В., Панышина М.В. Медико-биологические аспекты реабилитационно-восстановительных технологий в акушерстве: монография. Под ред. Хадарцевой К.А Тула: ООО «Тульский полиграфист», 2013. 222 с.

References

1. Zemskov AM, Zemskov VM, Berezhnova TA, Zemskova VA, Kulintsova YV. Laboratornye pokazateli, kak markery diagnostiki i immunoterapii infekcij [Laboratory indicators as markers for the diagnosis and immunotherapy of infections]. Bulletin of new medical technologies (electronic journal). 2017[cited 2017 Dec 05];4[about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-20.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a321474c3a2d7.85794866.

2. Zemscov AM, Zemscov VM, Zemscova VA, Vorontsova ZA, Zoloedov VI. Innovatsionno-analiticheskie tekhnologii po itogam traditsionnogo immunologicheskogo monitoringa bol'nykh [innovative and analytical technologies according to the results of traditional immunological monitoring of patients Journal of New Medical Technologies. 2019;2:40-3. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16349. Russian.

3. Ranneva LK KHadartseva KA. Primeneniye preparata "spiramitsin-vero" dlya lecheniya vospalitel'nykh zabolovaniy zhenskikh polovykh organov [Use of the drug "spiramycin-vero" in treatment of pelvic inflammatory diseases]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye [internet]. 2014 [cited 2014 Apr 30]; 1. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4764.pdf>. 39. DOI: 10.12737 / 3859.

4. Ranneva LK, KHadartseva KA. Primeneniye preparata «spiramitsin-vero» i rastvora «anolit» dlya lecheniya vul'vovaginitov [Use of the drug "spiramycin-vero" and the solution "anolyte" for treatment of the vulvovaginitis]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdanie [internet]. 2016[cited 2016 Feb 17];1[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT /Bulletin/E2016-1/2-10.pdf>. DOI: 10.12737/18565.

5. Remez EA, Fayzrakhmanova LR, Nagovitsina SV, KHadartseva KA. Ispol'zovanie magnitoterapii pri lechenii hronicheskikh sal'pingooforitov [The use of magnetotherapy in the treatment of chronic salpingoophoritis]. Bulletin of new medical technologies. 2011;18(4):214-5.

6. KHadarcev AA, Terekhov IV, Nikiforov VS, Bondar' SS. Produktiya citokinov kletkami cel'noj krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vliyaniyam nizkointensivnogo SVCH-oblucheniya [roduction of cytokines by whole blood cells of patients with community-acquired pneumonia under the influence of lowintensity microwave irradiation]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij (ehlektronnyj zhurnal). 2014 [cited 2014 Jun 30];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf>

7. KHadarcev AA, Morozov VN, Volkov VG, KHadarceva KA, Karaseva JV, Hromushin VA, Granatovich NN, Gusak JuK, Chukseva JV, Pan'shina MV. Mediko-biologicheskie aspekty reabilitacionnosstanovitel'nyh tekhnologij v akusherstve: monografija [Medical and biological aspects of reha-

bilitation and rehabilitation technologies in obstetrics: a monograph]. Pod red. Nadarcevoj KA Tula: OOO «Tul'skij poligrafist»; 2013. Russian.

Библиографическая ссылка:

Дядина К.С., Земсков А.М., Бережнова Т.А., Михайлова М.Д., Земскова В.А., Добросоцких Г.В. Перспективы иммуно-терапии гнойно-воспалительных заболеваний // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №2. Публикация 3-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/3-4.pdf> (дата обращения: 17.04.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16625. *

Bibliographic reference: Dyadina K.S., Zemskov A.M., Berezhnova T.A., Mikhailova M.D., Zemskova V.A., Dobrosotsky G.V. Perspektivy immunoterapii gnojno-vospalitel'nyh zabolevanij [Prospects for immunotherapy of purulent inflammatory diseases]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Apr 17];2 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/3-4.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16625.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/e2020-2.pdf>