

Раздел VII

РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ

УДК: 616-002.3:615.37

КОМПЛЕКСНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.М.ЗЕМСКОВ, И.И.ЖУРИХИНА, Г.В.ДОБРОСОЦКИХ, Д.И.КОРУНЯК, А.В.ТОЛМАЧЕВА, В.А.ЗЕМСКОВА

«ГБОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко Минздрава России», ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, 394000

Аннотация: целью исследования было установление у больных, страдающих различными гнойно-воспалительными заболеваниями характера иммунологических расстройств при поступлении и выписке из стационара, оценка эффективности традиционного лечения заболеваний и его комбинации с иммуномодуляторами, с разработкой показаний для выбора вариантов стимулирующей терапии.

Ключевые слова: иммуномодуляторы, гнойные инфекции мягких тканей, формула расстройств иммунной системы, мишени эффектов модуляторов.

COMPLEX IMMUNOTHERAPY AS A PERSPECTIVE METHOD OF TREATMENT OF PURULENT INFLAMMATORY DISEASES

A. M. ZEMSKOV, I. I. ZHURIKHINA, G. V. DOBROSOTSKIKH, D. I. KORUNYAK, A. V. TOLMACHOVA, V. A. ZEMSKOVA

Voronezh, N.N. Burdenko Medical Academy

Abstract: the aim of the study was to determine clinical characteristics of immunologic disorders in the patients with various purulent inflammatory diseases on admission and discharge from the clinic. The authors assess the effectiveness of the common treatment and its combinations with immunomodulators and create indications for the choice of stimulating therapy variants.

Key words: immunomodulators, purulent infections of soft tissues, the formula of immune system disorders, targets of modulators effects.

Актуальными проблемами инфекционной патологии сегодня являются: широкая распространенность, затяжное, хроническое, течение, аллергизация и другие осложнения гнойно-воспалительных заболеваний, формирование у патогенных микроорганизмов высокой резистентности к антибактериальным препаратам, неконтролируемый иммунотропный эффект, так называемых традиционных лекарственных средств, в реальной действительности активно стимулирующих и супрессирующих лимфоидную систему. В результате, в ряде случаев, у больных происходит извращение естественных механизмов восстановления нарушенного иммунологического гомеостаза [1,2,3], что приводит к изменению характера инфекционных заболеваний. Последние приобретают высокую склонность к хронизации, рецидивам, затяжно-вялому течению, высокую устойчивость к лечению. Бывают ситуации, когда инфицирование пациентов происходит в результате оказания им медицинской помощи. Все это обосновывает проведение дополнительной иммунокорригирующей терапии больных. При этом следует признать, что, несмотря на достаточно частое применение в практической медицине модуляторов защитных реакций, в целом эффективность иммунокоррекции является достаточно низкой и поэтому не стала широко распространенным методом лечения. Возможно, это связано с тем, что клиническая иммунология еще не создала обоснованную концепцию или идеологию направленной регуляции извращенной функции иммунной системы. Клинические иммунологи встречаются с фактами высокой качественной и количественной модификации характера изменений защитных реакций при аналогичных патологических процессах, но у разных больных и столь же выраженных вариациях эффектов модуляторов при различных заболеваниях, в зависимости от клинических и других их особенностей. Следствием этого, в ряде случаев, стало необоснованное или произвольное назначение больным модуляторов.

При этом, предсказуемое направленное (адресное) воздействие на иммунную систему вообще представляет достаточную сложность, поскольку последняя инерционна, в определенном смысле консервативна, при излишней стимуляции или супрессии может индуцировать механизмы саморазрушения, утраты цензорной функции и др. В основе означенного феномена лежат следующие механизмы. Иерархическая сложность строения –

разделение на центральные и периферические органы иммуогенеза, т.е. анатомическая раздробленность системы. Морфологическая многокомпонентность иммунных реакций – наличие популяций и субпопуляций лимфоидных (основных), вспомогательных клеток. Многоуровневая регуляция иммунологической реактивности (антиинфекционной резистентности) клеточными, гуморальными (антителными, цитокиновыми, гормональными, система комплемента), нервными и иными механизмами, нуклеиновыми кислотами, метаболическими факторами и др. Иммунотропное (стимулирующее и супрессирующее) действие традиционных лекарственных средств, немедикаментозных воздействий. Достижение гомеостаза различными путями – через активацию/торможение супрессорных, других иммунологических и неиммунологических реакций, модификацию количества и функции регуляторных популяций и субпопуляций лимфоцитов. Влияние на иммунологическую реактивность пола, возраста обследуемых, климакса, беременности, циркадных, циркануальных и иных биологических циклов. Вероятность альтернативных изменений слагаемых иммунного статуса у разных больных с одним патологическим процессом. Наличие общеорганизменного эффекта у иммунотропных лекарственных средств. Количественные и качественные вариации иммунологических показателей у больных в зависимости от патогенеза, комбинации, локализации, стадии, аллергизации и других особенностей заболеваний. Качественное отличие состояния антиинфекционной и иной устойчивости у здоровых, переболевших, вакцинированных, стимулированных, супрессированных различными препаратами контингентов. Наличие эволюционно отработанных и эксклюзивных, включая хирургические, способов достижения равновесия в иммунной системе. Генетический контроль всех вышеизложенных механизмов IR-генами, их продуктами, антигенами системы АВ0, резус-фактора, гаптоглобина и др.

Недостаточное учитывание этих и других феноменов снижает в целом эффективность направленной коррекции иммунопатологии, вследствие чего этот перспективный метод лечения не стал широко распространенным. К этому следует добавить методологические ошибки при планировании и апробации новых методов диагностики, лечения больных, математическом анализе полученных результатов и др.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 365 больных, страдающих различными гнойно-воспалительными заболеваниями – гнойными инфекциями мягких тканей (ГИМТ), *обострением хронического салпингоофорита* (ОХСО), *обострением хронического пиелонефрита* (ОХПН), *сочетанием ОХП с мочекаменной болезнью* (ОХПН+МКБ).

До и после традиционного для каждой нозологии лечения больные подвергались стандартному клинико-лабораторному обследованию с оценкой иммунологического статуса (1-2 уровней) с помощью проточного цитофлюориметра. Все пациенты получали традиционное лечение, а больные из опытных групп, в зависимости от характера исходной иммунопатологии, дополнительно комбинированную (сочетание двух модуляторов различного происхождения и механизма действия) и комплексную (более трех корректоров) терапию, с сохранением регламента введения препаратов в комбинации. При ГИМТ – метаболит антиоксидант лимонтакс с иммуномаксом или с изопренозином или три препарата одновременно; при ОХСО – коэнзим Q с вифероном или изопренозином или три препарата одновременно; при ОХПН – рибоксин, эссенциале с деринатом или вифероном или четыре препарата одновременно; при ОХПН с МКБ – гипоксен с вифероном или деринатом или три препарата одновременно.

Достоверность полученных данных обеспечивалась: рандомизацией больных в группах, репрезентативностью их числа, выравниванием цифровых рядов за счет поправки Йетса, стандартностью клинико-лабораторного мониторинга, базового лечения пациентов, выбором статистических критериев (Стьюдента или Вилкоксона-Манна-Уитни) в зависимости от нормальности распределения параметров, расчетом коэффициента диагностической значимости для формирования исходной, итоговой *формулы расстройств иммунной системы* (ФРИСис, ФРИСит), *мишеней эффектов модуляторов* (ФМИ). Интегральную количественную оценку вариаций иммунологического статуса пациентов осуществляли путем сопоставления процента достоверно измененных показателей в группах от исходного и нормативного уровня 30 здоровых лиц из группы сравнения. Качественные изменения характеризовали при анализе ключевых параметров ФРИС и ФМИ. Поскольку иммунологические расстройства являются основой формирования осложнений патологических процессов, их устранение является одним из способов повышения эффективности лечения больных.

Результаты и их обсуждение.

Иммуно-лабораторная эффективность дифференцированной иммунотерапии гнойно-воспалительных заболеваний

Срок/лечение	показатели	модуляторы	ЗАБОЛЕВАНИЯ		модуляторы	ОХСО	%
			ГИМТ	%			
исходный	ФРИС исх	-	IgM_3 Нкк $^+_3$ IgM_2	62,5	-	Нкк $^+_3$ ЦИК $^+_3$ Так $^+_3$	62,5
Традиционное лечение	ФМИ	-	IgM_2 ФНО $^+_3$ ЦИК $^+_3$	20,8	-	B^+_3 ФА $^+_2$ Нкк $^+_3$ IgA^+_3 B $^+_3$ Тс $^+_3$	29,2
	ФРИС ит		Нкк $^+_3$ ИЛ 8 $^+_3$ IgG^+_3	41,7*			58,3
Комбинированное лечение	ФМИ	лимонтакс+ иммуномакс	IgA^+_3 Тс $^+_3$ ФА $^+_2$ Тс $^+_3$ IgA^+_3 Нкк $^+_3$	37,5 25*	виферон+ коэнзим Q	МСМ $^+_3$ В $^+_2$ ИЛ6 $^+_3$ В $^+_3$ IgG^+_3 НСТак $^+_3$	29,2 50
	ФМИ	лимонтакс+ изопренозин	Т $^+_3$ ФА $^+_2$ ИЛ6 $^+_3$ Нкк $^+_3$ IgM^+_3 Тс $^+_2$	29,2 29,2*	виферон+ изопренозин	Тх $^+_3$ НСТеп $^+_3$ ФНО $^+_3$ IgG^+_3 Нкк $^+_3$ ИЛ6 $^+_3$	37,5 37,5*
Комплексное лечение	ФМИ	лимонтакс+ иммуномакс+ изопренозин	Т $^+_3$ ЦИК $^+_3$ IgG^+_3 IgA^+_3 IgM^+_3 ФА $^+_2$	37,5 25*	виферон+ коэнзим Q+ изопренозин	Т $^+_3$ Так $^+_3$ ЦИК $^+_3$ ИЛ6 $^+_3$ Нкк $^+_2$ НСТеп $^+_3$	54,2 29,2*
	ФРИС ит		ОХПН	%		ОХПН+МКБ	
Исходный	ФРИС ис	-	В $^+_3$ МСМ $^+_3$ НСТеп $^+_3$	66,7	-	В $^+_3$ ЦИК $^+_3$ Тс $^+_3$	75
Традиционное лечение	ФМИ	-	IgM_2 ЦИК $^+_3$ МСМ $^+_3$	16,7	-	В $^+_3$ Так $^+_3$ ЦИК $^+_2$ Тс $^+_3$ Нкк $^+_3$ ИЛ6 $^+_3$	16,7
	ФРИС ит		МСМ $^+_3$ Нкк $^+_2$ IgA^+_2	62,5			66,7
Комбинированное лечение	ФМИ	рибоксин+ эссенциале+ деринат	Тх $^+_3$ Тр $^+_3$ ФНО $^+_3$ ИЛ6 $^+_3$ IgA^+_2 IgG^+_3	29,2 41,7*	гипоксен+ виферон	МСМ $^+_3$ НСТеп $^+_3$ ИЛ4 $^+_2$ ФНО $^+_3$ Нкк $^+_3$ ФП $^+_2$	16,7 41,7*
	ФМИ	рибоксин+ эссенциале+ виферон	НСТак $^+_3$ ЦИК $^+_3$ ФНО $^+_3$ ИЛ6 $^+_3$ IgG^+_2 ФА $^+_3$	25 41,7*	гипоксен+ деринат	IgA^+_3 Т $^+_3$ МСМ $^+_3$ ИЛ8 $^+_3$ IgG^+_3 НСТеп $^+_3$	25 33,3*
Комплексное лечение	ФМИ	рибоксин+ эссенциале+ деринат+ виферон	Т $^+_3$ В $^+_3$ ИЛ4 $^+_2$ Ф $^+_3$ ФП $^+_3$ ФНО $^+_2$	41,7** 29,2*	гипоксен+ виферон+ деринат	Тх $^+_3$ В $^+_3$ ИЛ4 $^+_2$ ФНО $^+_2$ Тх $^+_2$ IgG^+_2	41,7** 29,2*
	ФРИС ит						

Примечания: * – достоверность различий иммунологических показателей от исходного уровня при P<0,05, ** – тоже от уровня традиционного лечения

Как следует из представленных данных, при оценке количественных изменений слагаемых лабораторного статуса из четырех вариантов гнойной воспалительных заболеваний, достоверный нормализующий эффект от исходного уровня одного традиционного лечения был достигнут только у пациентов с ГИМТ, соответственно – 62,5 и 41,7%.

В тоже время реализация дифференцированной комбинированной иммунометаболической терапии больных обеспечила нормализацию параметров иммунологического статуса: при ГИМТ – 62,5 и 25,0% (лимонтакс+иммуномакс), 29,2% (лимонтакс + изопренозин); при ОХСО – 62,5 и 37,5% (коэнзим Q + изопренозин); при ОХПН – 66,7 и 41,7% (рибоксин + эссенциале + деринат), 41,7% (рибоксин + эссенциале + виферон); при ОХПН+МКБ – 75,0 и 41,7% (гипоксен + виферон), 33,3% (гипоксен + деринат).

Проведение больным комплексной многокомпонентной иммуно-метаболической терапии обусловило математически значимую коррекцию иммунопатологии во всех случаях. Итоговый процент отличных от нормативного уровня показателей при четырех вариантах гнойно-воспалительных патологических процессов соответственно составил – 25,0, 29,2, 29,2 и 29,2%.

Мобильный эффект разновариантной иммунотерапии оказался не столь впечатляющим, как нормализующий. Лишь у больных с обострением хронического пиелонефрита и его сочетания с мочекаменной болезнью комплекс рибоксина, эссенциале, дерината, виферона и – гипоксена, виферона, дерината обеспечили достоверную динамику величин показателей от исходного уровня до лечения.

Более демонстративные результаты были получены при анализе качественных аспектов действия дифференцированной иммунотерапии на иммунную систему больных с гнойно-воспалительными процессами.

Так, мишенями трех вариантов иммуно-метаболической терапии при гнойной инфекции мягких тканей оказались – Т-клетки, Т-супрессоры, иммунные глобулины классов А и G, циркулирующие иммунные комплексы, фагоцитарное число и интерлейкин 6. На другой клинической модели – обострении хронического салпингоофорита в число ключевых параметров ФМИ попали – Т-клетки, Т-хелперы, активные Т-лимфоциты, В-клетки, молекулы средней массы, циркулирующие иммунные комплексы, спонтанный НСТ-тест, интерлейкин 6, фактор некроза опухолей альфа. У больных, страдающих обострением хронического пиелонефрита в составе формул мишеней дифференцированной комбинированной и комплексной коррекции значились – Т-клетки, их регуляторные субпопуляции, В-лимфоциты, циркулирующие иммунные комплексы, тесты характеризующие метаболическую способность нейтрофилов, про- и противовоспалительные цитокины. При формировании комплексной патологии – ОХПН с мочекаменной болезнью действие сочетаний модуляторов было ориентированным – на Т-В-клетки, Т-хелперы, иммунные глобулины классов А, молекулы средней массы, спонтанный тест с нитросиним тетразолием, противовоспалительный цитокин интерлейкин 4.

Таблица

Эти данные свидетельствуют, что дополнительное назначение пациентам, страдающим различными заболеваниями комбинаций модуляторов, принципиально меняет характер изменений иммунологической реактивности, что отражается на итоговых ключевых параметрах расстройств лабораторных показателей.

При выписке из стационара у лиц с ГИМТ итоговая ФРИС после традиционного лечения включала: Нкк $^+_3$ ИЛ8 $^+_3$ IgG^+_3 , при ее комбинации с тремя вариантами иммунотерапии – Тс $^+_3$ IgA^+_3 Нкк $^+_3$ или - Нкк $^+_3$ IgM^+_3 Тс $^+_2$, или - IgA^+_3 IgM^+_3 ФА $^+_2$. Налицо количественная, и качественная смена диагностически значимых лабораторных показателей,

что свидетельствует принципиально иной уровень иммунного реагирования пациентов вообще.

У лиц, страдающих обострением хронического сальпинго-офорита после реализации четырех видов лечения установлены следующие особенности итоговых формул расстройств иммунной системы, соответственно - $Ig A^+ B^+ Tc^+$; $B^+ - Ig G^+ NSTac^+$; $Ig G^+ Nkc^+$ ИЛ 6^+ ; ИЛ $6^+ Nkt^+ NSTcp^+$. Приведенные данные свидетельствуют определенное сохранение некоторых элементов иммунопатологии после проведения дифференцированной модуляции пациентов. По видимому это объясняется тем, что повторный срок обследования больных был неоптимальным и наложился на начальную стимулирующую фазу ответа организма на фармакологическую коррекцию.

Дифференцированная терапия обострения хронического пиелонефрита так же обусловила вариации ключевых иммунологических параметров при выписке больных из стационара. Так, в контрольной группе ФРИСит имела вид $MSM^+ Nkt^+ Ig A^+$; после дополнительного введения коэнзима Q с вифероном – $B^+ Ig G^+ NSTac^+$; тоже виферона тоже с изопренозином – $Ig G^+ Nkc^+$ ИЛ 6^+ ; тоже с тремя модуляторами – ИЛ $6^+ Nkt^+ NSTcp^+$.

В тоже время отягощение хронического пиелонефрита мочекаменной болезнью в свою очередь модифицировал итоговый профиль иммунопатологии у больных. После проведения традиционной терапии у пациентов отмечалось накопление максимальной степени количества В-клеток, циркулирующих иммунных комплексов и Т-супрессоров. Дополнительное введение больным гипоксена с вифероном обусловило избыточное содержание фактора некроза опухолей альфа, цитотоксических натуральных киллеров и активацию поглотительной способности фагоцитов. Комбинация метаболита, антигипоксанта с деринатом обеспечил накопление интерлейкина 8, иммунных глобулинов основного класса на фоне подавления кислородного метаболизма нейтрофилов периферической крови. Комплекс гипоксена с стимулятором местного иммунитета в мочеполовой системе вифероном и потенциатором системной антиинфекционной резистентности деринатом вызвали избыточное производство максимальной выраженности провоспалительного цитокина фактора некроза опухолей альфа, второй степени – Т-хелперов и иммунных глобулинов класса G.

Вывод. Таким образом, на четырех клинических моделях гнойно-инфекционных патологических процессов в результате иммунологического мониторинга и дифференцированной терапии установлены следующие закономерности:

1. Базовое лечение гнойной инфекции мягких тканей, обострения хронического сальпингоофорита, обострения хронического пиелонефрита, обострения хронического пиелонефрита с мочекаменной болезнью не обуславливает нормализации исходных нарушений иммунологического статуса.
2. Дополнительное назначение больным указанными заболеваниями различных вариантов комбинированной (два иммунокорректора) или комплексной (более двух модуляторов) терапии обеспечивает устойчивое устранение иммунологических расстройств.
3. Реализация дополнительной терапии пациентов с ГИМТ, ОХСО, ОХПН, ОХПН+МКБ различными сочетаниями традиционного для каждой нозоформы заболеваний лечения с лимонитаром, иммуномаксом, вифероном, коэнзимом Q, рибоксином, эссенциале, изопренозином, гипоксеном, деринатом способствует выраженной модификации мобильного эффекта комплексных воздействий и характера иммунологической больных вообще.

Литература

1. Земсков, А.М. Клиническая иммунология / А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 435 с.
2. Токмаков, А.И. Использование комбинированной фармакологической иммунокоррекции в комплексном лечении гнойных ран мягких тканей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.И. Токмаков. – Воронеж, 2009. – 25 с.
3. Хаитов, Р.М. Иммунология. Норма и патология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатова, И.Г. Сидорович. – М.: Медицина, 2010. – 750 с.