

УДК 616.248-07-08

А.М.Земсков, В.М.Земсков, М.А.Земсков, В.А.Земскова, В.И.Золоедов,
М.А.Луцкий

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТРАКТОВКИ РЕЗУЛЬТАТОВ РУТИННОГО
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ПРИ
ПРОВЕДЕНИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ИММУНОТЕРАПИИ**

*ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко
ФГБУ Институт хирургии им. А. В. Вишневского*

В результате клинико-лабораторного обследования более 1000 больных, страдающих 12 нозоформами бронхолегочных и гнойно-воспалительных заболеваний, у которых были применены 55 видов моно- и комбинированной иммунотерапии, сформулированы авторские методические подходы оптимизации трактовки итогов рутинного клинико-лабораторного обследования пациентов, позволяющие интегрально охарактеризовать изменения изученных диагностических параметров (рейтинговый алгоритм), выделить ключевые показатели лабораторных нарушений и мишеней действия лечения (точечный анализ), на основе последнего с помощью инверсионного анализа определить критерии выбора оптимальных вариантов иммунокоррекции с разработкой программного обеспечения (электронного помощника врача).

Ключевые слова: формула расстройств иммунной системы, формула мишеней иммунокоррекции, иммунотерапия.

Определенными достижениями современной медицины (клинической иммунологии) является установление нового четвертого фактора формирования заболеваний – иммунологических расстройств, разработка лабораторной базы оценки иммунологической реактивности пациентов, создание идеологии лечебной коррекции нарушений защитных реакций [1-9]. Однако в последние годы появились некие проблемы экспертной оценки иммунопатологии и проведения на этой основе адекватного лечения больных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В результате клинико-лабораторного обследования более 1000 пациентов, страдающих 12 нозологическими формами бронхолегочных и гнойно-воспалительных заболеваний, получивших 55 видов моно- и комбинированной иммунотерапии, были сформулированы авторские методические подходы оптимизации трактовки итогов рутинного клинико-лабораторного обследования больных, позволяющие интегрально охарактеризовать изменения изученных диагностических параметров (рейтинговый алгоритм), выделить ключевые показатели лабораторных нарушений и мишеней действия лечения (точечный анализ), на основе последнего с помощью инверсионного анализа определить критерии

выбора оптимальных вариантов иммунокоррекции с разработкой программного обеспечения (электронного помощника врача) [1-4].

Для реализации точечного анализа – определения сигнальных тестов формул расстройств иммунной системы (ФРИС), формул мишеней иммунокоррекции (ФМИ), формул «собственного» эффекта модулятора независимого от базового лечения больных (ФМИсоб) рассчитывают степень иммунологических расстройств отдельных показателей по формуле:

$$\left(\frac{\text{показатель} \cdot \text{больного}}{\text{показатель} \cdot \text{здорового}} \cdot -1 \right) \times 100\%$$

при изменении величин параметров до 33%, выставляется I, незначимая, степень, от 34 до 66% — значимая II степень, выше 66% — выраженная III степень иммунных расстройств, которая при получении знака «->» характеризуется как иммунологическая недостаточность (СИН), а со знаком «+» — гиперфункция иммунной системы (ГИС).

Далее из общего числа изученных параметров больных традиционными статистическими методами отбирают показатели достоверно отличные от заданного уровня из которых с помощью коэффициента диагностической ценности (K_j), рассчитываемого по формуле (А.Л. Горелик, В.А. Скрипкин, 1974) [1-4]:

$$K_j = \frac{2 \cdot (\delta_1^2 + \delta_2^2)}{(M_2 - M_1)^2},$$

где δ_1 и δ_2 – средние квадратичные отклонения, M_1 – средние арифметические величины показателей здоровых лиц, M_2 – у пациентов из основной группы, выявляют ключевые тесты с следующей трактовкой – чем меньше по модулю рассчитанная величина K_j , тем выше уровень отличий от заданного уровня. По первым 3 показателям формируют формулу расстройств иммунной системы (ФРИС), состоящую из 3 опорных параметров, с указанием вектора и степени их вариаций от уровня нормы, например – $T_3^- \Phi P_2^- I g A_2^+$ - снижение содержания Т-клеток третьей степени, уменьшение фагоцитарного показателя – второй, на фоне дефицита иммунных глобулинов класса А – так же средней выраженности.

Тот же коэффициент K_j позволяет определить формулу мишеней иммунокоррекции (ФМИ) комплекса базового лечения с модулятором на основе учета аналогичных вариаций параметров от фоновых значений показателей у больных до лечения.

С помощью формулы:

$$\left\{ \left[\frac{P_{исх} - P_{тт}}{P_{исх}} \right] - \left[\frac{P_{исх} - P_{м}}{P_{исх}} \right] \right\} * 100\%$$

где $P_{исх}$ – исходное значение параметра, $P_{тт}$ – тоже после традиционного лечения, $P_{м}$ – после традиционного лечения с модулятором выявляют "собственный" иммуностропный эффект модулятора (ФМИСоб), независимый от базового лечения заболеваний.

Для рейтингового анализа клиничко-лабораторного статуса выделяются 3 ранга эффективности вариантов воздействий на конкретный показатель пациентов – несущественный (3 ранг) при достоверном изменении показателя у 0-33% больных, средний (2 ранг) – 34-66%, значительный (1 ранг) – более 66%. Общий уровень эффективности варианта воздействия в группе больных оценивается по этой же шкале, когда учитывается общее количество (%) измененных показателей – <33%, 34-66%, >66% от числа всех анализированных параметров.

Рейтинговый алгоритм представляет собой выстраивание показателей или групп показателей – лабораторных, клинических и др. по порядку (рангу) согласно величин K_j со следующей трактовкой – минимальный ранг характеризует максимальный эффект воздействия.

Пациентам, страдающих смешанной, экзогенной, эндогенной бронхиальной астмой (сБАа, экБА, энБА), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), сБА+ХОБЛ, сБА+аллергический дерматит (АД), глубокой пиодермией (ГП), обострением хронического пиелонефрита (ОХПН), хронического сальпингоофорита (ОХСО), гнойной инфекцией мягких тканей (ГИМТ), ее сочетанием с АД (ГИМТ+АД), тоже с истинной экземой (ИЭ), разделенных на 55 рандомизированных групп, по 18-20 человек в каждой, проводили стандартное клиничко-лабораторное обследование до и после традиционного и комплексного лечения с модуляторами – нуклеинатом натрия (НН), бронхомуналом (Бм), тимогеном (Тн), комбинацией (НН+Бм), ронколейкином (Рон), изопринозином (Изо), ликопидом (Лик), галавитом (Гал), (Рон+Изо+Лик); цыганом (Цыг), суперлимфом (Суп), деринатом (Дер), (Цыг+Суп+Дер); габриглобином (Габ), полиоксидонием (Пол), (Тим+Габ+Пол); гипоксеном (Гип), (Гип+НН+Габ) с проведением рейтинговой и точечной оценки эффектов иммунотерапии.

РЕЙТИНГОВАЯ И ТОЧЕЧНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ И ИХ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Рейтинговая оценка позволяет проанализировать выраженность изменений отдельно гематологических, иммунологических, клинических показателей, а так же их комплекса у пациентов с различными нозоформами НВЗЛ и ГВЗ до и после проведения дифференцированного лечения.

Так, согласно данным таблицы 1, у больных с 6 видами НВЗЛ в остром периоде была установлена значительная выраженность клинических проявлений; тоже иммунологических показателей – при энБА, сБА+ХОБЛ, сБА+АД; тоже гематологических – при экБА, сБА+ХОБЛ, сБА+АД. Снижающийся рейтинг выраженности отличий клинико-лабораторных характеристик отдельных заболеваний в целом оказался следующим: сБА+АД, сБА+ХОБЛ; далее - экБА, энБА; затем – ХОБЛ и сБА.

Нормализующее влияние базового лечения НВЗЛ на клинические показатели было значительным при сБА, экБА, ХОБЛ и средним - в остальных случаях. В тоже время несущественное действие на гематологические тесты оказало Бл, Бл+НН, Бл+Ти при энБА и сБА+АД. При этом полная коррекция иммунопатологии под влиянием НН была достигнута у больных с сБА, экБА, сБА+ХОБЛ. Общий снижающийся рейтинг действенности базового лечения разных вариантов бронхолегочной патологии соответственно включал: сБА, экБА, ХОБЛ; далее – сБА+ХОБЛ; затем – энБА, сБА+АД; тоже Бл+НН – сБА, экБА, сБА+ХОБЛ; ХОБЛ; энБА, сБА+АД; тоже Бл+Ти – экБА; энБА и сБА+АД; тоже Бл+Бм – ХОБЛ; сБА и сБА+ХОБЛ.

Таким образом, сочетанная патология заболеваний легких или аллергизация обуславливают усугубление изменений клинико-лабораторных параметров больных, базовое лечение не во всех случаях является достаточно эффективным, дополнительное назначение пациентам модуляторов различного происхождения и механизма действия способствует повышению активности комплексной терапии, влияние модуляторов на гемато-иммуно-клинические характеристики обследованных лиц оказывается дифференцированным. Подтверждением последнего тезиса является точечная оценка выраженности иммунопатологии и механизмов ее коррекции, см.таблицу 2.

Таблица 1. Клинико-лабораторная эффективность дифференцированной иммуноотерапии НВЗЛ

Заболевание/ лечение	Показатели			Сумма рангов /эффективность
	Гематол.	Иммунол.	Клин.	
сБА/фон	2/средний	2/средний	1/значит	6/IV
Бл	2/средний	2/средний	1/значит	5/III
Бл+НН	1/значит.	1/значит.	1/значит	3/I
Бл+Бм	1/значит.	2/средний	1/значит	4/II
экБА/фон	1/значит.	2/средний	1/значит	4/II
Бл	2/средний	2/средний	1/значит	5/II
Бл+НН	1/значит.	1/значит.	1/значит	3/I
Бл+Ти	1/значит.	1/значит.	1/значит	3/I
энБА/фон	2/средний	1/значит.	1/значит	4/II
Бл	3/несущ.	3/несущ.	1/значит	7/II
Бл+НН	3/несущ.	2/средний	1/значит	6/I
Бл+Ти	3/несущ.	2/средний	1/значит	6/I
ХОБЛ/фон	2/средний	2/средний	1/значит	5/III
Бл	2/средний	2/средний	1/значит	5/III
Бл+НН	1/значит	2/средний	1/значит	4/II
Бл+Бм	1/значит	1/значит.	1/значит	3/I
сБА+ХОБЛ/фон	1/значит.	1/значит.	1/значит	3/I
Бл	2/средний	2/средний	2/средний	6/III
Бл+НН	2/средний	1/значит.	1/значит	3/I
Бл+Бм	1/средний	2/средний	1/значит	4/II
Бл+Ком	1/средний	1/значит.	1/значит	3/I
сБА+АД/фон	1/значит	1/значит.	1/значит	3/I
Бл	3/несущ.	3/несущ.	2/средний	7/II
Бл+НН	3/несущ.	2/средний	1/значит	6/I
Бл+Ти	3/несущ.	2/средний	1/значит	6/I

Обозначения: НВЗЛ – неспецифические воспалительные заболевания легких

Таблица 2. Сигнальные параметры иммунных нарушений и мишеней иммунокорректоров у больных НВЗЛ различного генеза

Заболел / лечение	ФРИСис	ФРИСит	ФМИ	ФМИсоб
сБА Бл Бл+НН Бл+Бм	Л ₂ ⁺ CD4 ₂ ⁻ CD3 ₂ ⁻	CD8 ₃ ⁻ CD3 ₃ ⁻ Э ₂ ⁺ CD4 ₃ ⁻ CD3 ₃ ⁻ Э ₂ ⁺ IgG ₂ ⁺ ЦИК ₃ ⁺ CD3 ₂ ⁺ ЦИК ₃ ⁺ CD8 ₃ ⁺ CD4 ₂ ⁺	Лф ₂ ⁻ IgM ₂ ⁻ CD4 ₂ ⁻ CD3 ₃ ⁺ CD8 ₃ ⁺ Э ₂ ⁻ ИЛ4 ₃ ⁺ ФЧ ₃ ⁺ Л ₂	CD3 ₃ ⁺ CD19 ₃ ⁺ IgA ₂ ⁻ CD19 ₃ ⁺ CD3 ₃ ⁺ CD8 ₂ ⁺
экБА Бл Бл+НН Бл+Ти	Лф ₂ ⁻ CD8 ₂ ⁻ CD3 ₂ ⁻	Лф ₂ ⁻ IgM ₂ ⁺ CD4 ₂ ⁻ CD4 ₃ ⁻ CD3 ₂ ⁻ Э ₂ ⁺ CD16 ₃ ⁺ CD19 ⁻ ₂ НСТсп ₂ ⁺ CD16 ₂ ⁺ IgA ₂ ⁺ НСТсп ₂ ⁺	Лф ₂ ⁻ IgM ₂ ⁺ CD4 ₂ ⁻ CD3 ₃ ⁺ ФП ₃ ⁺ ФЧ ₃ ⁺ ₃ CD16 ₃ ⁺ CD8 ₃ ⁺ CD4 ₃ ⁺	ЛФ ₃ ⁺ НСТак ₃ ⁺ CD4 ₃ ⁺ M ₂ Л ₂ ⁻ ФП ₂ ⁺
энБА Бл Бл+НН Бл+Ти	ПЯ ₃ ⁺ CD3 ₂ ⁻ НСТсп ₂ ⁺	ФЧ ₃ ⁻ IgA ₃ ⁺ МСМ ₃ ⁺ ФЧ ₃ ⁻ IgA ₃ ⁺ МСМ ₃ ⁺ Сиал ₃ ⁺ CD16 ₃ ⁺ НСТсп ₃ ⁺ Э ₃ ⁺ М ₃ ⁺ IgA ₃ ⁺	CD16 ₂ ⁺ IgM ₂ ⁺ Лф ₂ ⁻ CD3 ₃ ⁺ CD4 ₃ ⁺ ИЛ4 ₃ ⁺ Лф ₂ ⁺ CD4 ₃ ⁺ CD3 ₃ ⁺	CD4 ₃ ⁺ ФЧ ₃ ⁺ IgA ₂ ⁻ CD8 ₃ ⁺ IgM ₂ ⁻ ИЛ4 ₂ ⁺
ХОБЛ Бл Бл+НН Бл+Бм	CD3 ₃ ⁻ МСМ ₃ ⁺ CD8 ₃ ⁺	IgG ₃ ⁺ IgA ₃ ⁺ ИЛ4 ₃ ⁻ IgG ₃ ⁺ IgA ₃ ⁺ ИЛ4 ₃ ⁻ CD8 ₃ ⁺ CD16 ₃ ⁺ Сиал ₂ ⁺ CD8 ₂ ⁺ М ₃ ⁺ МСМ ₃ ⁺	IgG ₃ ⁺ IgA ₃ ⁺ ИЛ4 ₃ ⁻ ₃ Л ₃ ФЧ ₃ ⁺ ИЛ4 ₂ ⁺ Лф ₂ ⁻ ИЛ8 ₂ ⁻ ФП ₃ ⁺	IgA ₃ ⁻ CD19 ₃ ⁺ CD3 ₃ ⁺ ДФА ₃ ⁻ ИЛ4 ₂ ⁺ CD11B ₂ ⁻
сБА+Х ОБЛ Бл Бл+НН Бл+Бм Бл+ком	CD8 ₂ ⁺ IgM ₂ ⁺ ЦИК ₃ ⁺	Э ₃ ⁺ НСТсп ₃ ⁺ ИЛ6 ₃ ⁺ Э ₃ ⁺ НСТсп ₃ ⁺ ИЛ6 ₃ ⁺ Сиал ₃ ⁺ CD16 ₃ ⁺ ЦИК ₂ ⁺ МСМ ₃ ⁺ Лф ₃ ⁺ IgA ₃ ⁺ IgM ₃ ⁺ CD16 ₃ ⁺ НСТак ₃ ⁺ ₃	IgG ₃ ⁺ CD3 ₃ ⁺ Лф ₂ ⁺ ФЧ ₃ ⁺ НСТсп ₂ ⁻ ИЛ8 ₂ ⁻ ИЛ4 ₃ ⁺ ФЧ ₃ ⁺ Л ₂ ФЧ ₃ ⁺ ИЛ4 ₃ ⁺ Э ₃ ⁻	Л ₃ CD3 ₃ ⁺ ИЛ6 ₂ ⁻ ИЛ6 ₃ ⁻ ДФА ₂ ⁻ CD4 ₂ ⁺
сБА+А Д Бл Бл+НН Бл+Ти	М ₃ ⁺ Э ₃ ⁺ ИЛ4 ₂ ⁻	ФЧ ₃ ⁺ IgA ₃ ⁺ МСМ ₃ ⁺ ПЯ ₃ ⁺ CD3 ₂ ⁻ НСТсп ₂ ⁺ НСТсп ₃ ⁺ Сиал ₃ ⁺ CD16 ₃ ⁺ ₃ Эоз ₃ ⁺ Мон ₃ ⁺ IgA ₂ ⁺	IgA ₃ ⁺ ФЧ ₂ ⁻ CD16 ₂ ⁺ CD8 ₂ ⁺ ФЧ ₃ ⁺ CD3 ₃ ⁺ ₃ Лф ₃ ⁺ CD8 ₃ ⁺ ФЧ ₂ ⁺	ИЛ4 ₃ ⁺ ФЧ ₃ ⁺ IgA ₂ ⁻ Лф ₃ ⁺ CD8 ₃ ⁺ ФЧ ₂ ⁺

При сопоставлении сигнальных показателей рассчитанных формул появляется возможность проанализировать ключевую динамику слагаемых иммунологической реактивности больных. Так, при обострении бронхиальной астмы различного генеза опорными лабораторными тестами соответственно оказались – недостаточность лимфоцитов, Тц, Т-клеток и – увеличение уровня незрелых гранулоцитов на фоне дефицита Т - цитотоксических лимфоцитов, активация кислородного метаболизма нейтрофилов; при ХОБЛ значимым был дефицит Т-клеток в сочетании с накоплением молекул средней массы, Тц; при сБА+ХОБЛ – стимуляция уровня Тц, гипериммуноглобулинемия М с циркулирующими иммунными комплексами; при сБА+АД - моноцитоз, эозинофилия, торможение образования провоспалительного ИЛ4. Приведенные данные демонстрируют принципиально различный механизм иммунопатологии зависимый от патогенеза, комбинаций, аллергических осложнений бронхолегочной патологии, что требует определенной качественной коррекции проведения иммунотерапии больных.

Анализ сигнальных тестов формул мишеней 19 вариантов иммунокоррекции НВЗЛ показывает их персональность, зависимую от вида заболеваний, вводимых корректоров, их сочетаний. Например, диагностическими мишенями комбинации базового лечения с НН при сБА оказались – IgG, ЦИК, Т-клетки; при экБА – натуральные киллеры, В-клетки, метаболизм фагоцитов; при энБА – ФЧ, IgA, МСМ; при ХОБЛ – Тц, НК-клетки, сиаловые кислоты; при сБА+ХОБЛ – сиаловые кислоты, НК, ЦИК; при сБА+АД – незрелые гранулоциты, Т-клетки, НСТспонтанный. Сопоставление слагаемых приведенных формул с учетом набора, порядка расположения, вектора и степени изменений ключевых параметров свидетельствует абсолютную эксклюзивность механизма действия сочетания нуклеината натрия с традиционными лекарственными средствами. В принципе такие же результаты показаны при назначении пациентам тимогена и бронхомунала. Расчет «собственного» эффекта модуляторов, независимого от традиционного лечения лиц, страдающих НВЗЛ, еще больше расширяет спектр мишеней препаратов в лимфоидной системе. Приведенные данные свидетельствуют отсутствие, так называемой паспортной активности иммунотропов, которая, по-видимому, зависит не столько от свойств самих медикаментов, а от клинических особенностей заболеваний и др.

Точечный анализ также дал дополнительную информацию при сравнении состава исходных и итоговых ФРИС у больных, получивших различные варианты иммунотерапии. Оказалось, что у лиц при выписке из стационара отмечается тенденция не к нормализации, а к стимуляции сигнальных иммунологических тестов, отобранных в формулы, что, однако сочетается с выраженным клиническим эффектом. Мы это

объясняем неоптимальным сроком повторного обследования больных – 3-4 неделю – стимулирующую фазу модуляции, которая позже сменяется нормализацией параметров.

Представляло определенный интерес провести аналогичное исследование выраженности клинко-лабораторной патологии и дифференцированной активности другого набора модуляторов на клинической модели патологий принципиально иного генеза – гнойно-воспалительных заболеваний, см. таблицы 3 и 4.

Таблица 3. Клинико-лабораторная эффективность дифференцированной иммунотерапии ГВЗ различного генеза

Заболевание/ лечение	Показатели				Сумма рангов /эффекти вность
	Гемат.	Бактер.	Иммунол.	Клин.	
ГП/фон	1/значит	2/средний	2/средний	1/значит.	6/III
Бл	2/средний	2/средний	2/средний	1/значит.	7/III
Бл+Рон	1/значит.	2/средний	2/средний	2/средний	7/III
Бл+Изо	1/значит	2/средний	1/значит.	1/значит.	5/II
Бл+Лик	1/значит	2/средний	1/значит.	1/значит.	5/II
Бл+Гал	1/значит	2/средний	1/значит.	1/значит.	5/II
Бл+Комб	1/значит	1/значит.	1/значит.	1/значит.	4/I
ОХПН/фон	1/значит	1/значит	1/значит	1/значит.	4/I
Бл	3/несущ	1/значит	2/средний	3/несущ.	8/IV
Бл+Цыг	2/средний	1/значит	2/средний	2/средний	7/III
Бл+Суп	2/средний	1/значит	2/средний	2/средний	7/III
Бл+Дер	1/значит	1/значит	2/средний	1/значит.	4/I
Бл+Гал	2/средний	1/значит.	1/значит.	1/значит.	5/II
Бл+Комб	1/значит.	2/средний	1/значит.	1/значит.	5/II
ОХСО/фон	1/значит.	1/значит.	1/значит.	1/значит.	4/I
Бл	2/средний	2/средний	2/средний	2/средний	8/III
Бл+Тим	3/несущ.	1/значит.	2/средний	1/значит.	7/II
Бл+Габ	2/средний	1/значит.	2/средний	1/значит.	6/I
Бл+Пол	2/средний	1/значит.	2/средний	1/значит.	6/I
Бл+Гал	3/несущ.	1/значит.	2/средний	1/значит.	7/II
Бл+Комб	2/средний	1/значит.	2/средний	1/значит.	6/I
ГИМТ/фон	2/средний	1/значит.	1/значит.	1/значит.	5/II
Бл	1/ значит.	2/средний	2/средний	1/значит.	6/III
Бл+Гип	1/значит.	2/средний	2/средний	1/значит.	6/III
Бл+НН	1/значит.	1/значит.	1/значит.	1/значит.	4/I
Бл+Габ	1/значит.	1/значит.	1/значит.	1/значит.	4/I
Бл+Гал	1/значит.	1/значит.	2/средний	1/значит.	5/II

Бл+Комб	1/значит.	1/значит.	1/значит.	1/значит.	4/I
ГИМТ+АД/фон	2/средни		1/значит.	1/значит.	5/II
Бл	й	1/значит.	3/несущ.	2/средни	9/IV
Бл+Гип	2/средни	2/средний	2/средни	й	6/III
Бл+НН	й	2/средний	й2/средн	1/значит.	5/II
Бл+Габ	1/значит.	1/значит.	ий	1/значит.	5/II
Бл+Гал	1/значит.	1/значит.	2/средни	1/значит.	6/III
Бл+Комб	1/значит.	2/средний	й	1/значит.	4/I
	1/значит.	1/значит.	1/значит.	1/значит.	
	1/значит.		1/значит.		
ГИМТ+ИЭ/фон	1/значит.	1/значит.	1/значит.	1/значит.	4/I
Бл	2/средний	2/средний	3/несущ.	3/несущ.	10/V
Бл+Гип	2/средний	2/средний	2/средний	2/средний	8/IV
Бл+НН	2/средний	1/значит.	1/значит.	1/значит.	5/II
Бл+Габ	1/значит.	1/значит.	1/значит.	1/значит.	4/I
Бл+Гал	2/средний	2/средний	1/значит.	1/значит.	6/III
Бл+Комб.	1/значит.	1/значит.	1/значит.	1/значит.	4/I

Обозначение: ГВЗ – гнойно-воспалительные заболевания.

Сравнение выраженности вариаций гематологических, бактериологических, иммунологических и клинических показателей, их комплекса в целом от нормативных значений здоровых лиц показало более низкий уровень изменений при глубокой пиодермии, гнойной инфекции мягких тканей, ГИМТ+АД; далее - при ГИМТ+ИЭ; затем – при обострении хронического сальпингоофорита и хронического пиелонефрита, см. табл. 3.

При дополнительном назначении больным модуляторов различного происхождения; метаболитов, стимуляторов местного и системного иммунитета; активаторов отдельных звеньев антиинфекционной резистентности реализовано дифференцированное действие на отдельные слагаемые клинико-лабораторного статуса. При этом комбинации трех препаратов относительно моновоздействий обусловили итоговое преимущество при ГП, ОХСО, ГИМТ, ГИМТ+АД, ГИМТ+ИЭ, но не при ОХПН. В тоже время модулятор галавит оказался высоко активным у больных - с глубокой пиодермией, обострением хронического пиелонефрита, гнойной инфекцией мягких тканей; среднеэффективным - при комбинированной патологии - ГИМТ+ИЭ, ГИМТ+АД и менее действенным у женщин с обострением хронического сальпингоофорита.

Определение «отзывчивости» сгруппированных клинико-лабораторных показателей на все варианты проведенной иммунотерапии показало максимальное и минимальное влияние лечения на клинические параметры - при ГИМТ и ОХПН; тоже иммунологические – ГИМТ+АД и ОХСО; тоже бактериологические – при ОХПН и ГИМТ+АД, ГИМТ+ИЭ;

тоже гематологические – при ГИМТ и ОХСО. Эти данные свидетельствуют отсутствие наличия каких-либо общих закономерностей реализации эффектов коррекции, связанных с клиническими особенностями заболеваний, комбинаций препаратов и др., что является подтверждением одного из главных принципов проведения иммунотерапии – использования апробированных вариантов лечения, а не экспериментирование на больном.

Таблица 4. Сигнальные параметры иммунных нарушений и мишеней иммунокорректоров у больных ГВЗ различного генеза

Заболевание/лечение	ФРИСи	ФРИСит	ФМИ	ФМИсоб
ГП Бл Бл+рон Бл+изо Бл+лик Бл+гал Бл+комб	L ₂ ⁺ CD4 ₂ ⁻ CD3 ₂ ⁻	ЦИК ₃ ⁺ НКц ₃ ⁺ ИЛ6 ₃ ⁺ ИЛ8 ₃ ⁺ НКц ₃ ⁺ Ма ₃ ⁺ IgM ₃ ⁺ ЦИК ₂ ⁺ Так ₂ ⁺ Тр ₃ ⁺ IgA ₃ ⁺ Тц ₂ ⁺ ИЛ6 ₃ ⁺ НСТсп ₃ ⁺ ИЛ4 ₃ ⁺ НКц ₃ ⁺ IgG ₃ ⁺ ИЛ4 ₃ ⁺	V ₃ ⁺ Тц ₃ ⁺ НСТсп ₃ ⁺ Так ₃ ⁺ IgG ₃ ⁺ Т ₃ ⁺ НКт ₃ ⁺ НКр ₃ ⁺ ИЛ4 ₃ ⁺ ФП ₃ ⁺ НСТак ₃ ⁺ ИЛ6 ₃ ⁺ ИЛ4 ₃ ⁺ ФНО ₃ ⁻ Ма ₃ ⁺ НСТсп ₃ ⁺ Тц ₃ ⁺ Тх ₃ ⁺	ФНО ₃ ⁻ Ма ₃ ⁻ IgM ₂ ⁺
ОХПН Бл Бл+цыг Бл+суп Бл+дер Бл+гал Бл+комб	Lф ₂ ⁻ CD8 ₂ ⁻ CD4 ₂ ⁻	НКц ₃ ⁺ IgM ₃ ⁺ ФНО ⁺ ФП ₃ ⁺ ФЧ ₃ ⁺ ЦИК ₃ ⁺ Тр ₃ ⁺ IgM ₃ ⁺ НКт ₃ ⁺ Т ₂ ⁺ ФП ₃ ⁺ IgG ₃ ⁺ ФНО ₃ ⁺ В ₃ ⁺ ФП ₃ ⁺ В ₃ ⁺ ФП ₃ ⁺ Тц ₃ ⁺	Т ₃ ⁺ IgA ₃ ⁺ ЦИК ₂ ⁻ НСТсп ₃ ⁺ ФЧ ₃ ⁺ НКр ₃ ⁺ НКр ₃ ⁺ НКт ₃ ⁺ ИЛ4 ₃ ⁺ Тр ₃ ⁺ В ₃ ⁺ Тц ₃ ⁺ ФП ₃ ⁺ ИЛ4 ₃ ⁺ Тр ₂ ⁻ Тх ₃ ⁺ Тр ₃ ⁺ ЦИК ₃ ⁻	ФП ₃ ⁺ НСТсп ₃ ⁺ IgG ₃ ⁻
ОХСО Бл Бл+тим Бл+габ Бл+пол Бл+гал Бл+комб	ПЯ ₃ ⁺ CD3 ₂ ⁻ НСТсп ₂ ⁺	IgG ₃ ⁺ НСТсп ₃ ⁻ Тх ₃ ⁻ Так ₃ ⁺ ИЛ8 ₂ ⁺ ФЧ ₂ ⁺ IgA ₃ ⁺ В ₃ ⁺ НКц ₂ ⁺ ФЧ ₃ ⁺ НКц ₃ ⁺ НКр ₃ ⁻ ФЧ ₃ ⁺ ИЛ4 ₃ ⁺ НКт ₃ ⁺ В ₃ ⁺ ИЛ8 ₃ ⁺ ФЧ ₃ ⁺	Так ₂ ⁻ IgM ₂ ⁺ Тх ₂ ⁻ Тх ₃ ⁺ Тц ₃ ⁺ НКр ₃ ⁺ IgA ₃ ⁺ ФП ₃ ⁺ В ₂ ⁺ Тр ₃ ⁺ НСТсп ₃ ⁺ ФЧ ₃ ⁺ ФЧ ₃ ⁺ ИЛ4 ₃ ⁺ НКт ₃ ⁺ Тх ₃ ⁺ НСТак ₃ ⁺ МСМ ₃ ⁻	НКт ₃ ⁺ ЦИК ₃ ⁻ IgM ₃
ГИМТ Бл Бл+гип Бл+НН Бл+габ	CD3 ₂ ⁻ МСМ ₃ ⁺ CD8 ₂ ⁺	Тц ₃ ⁺ ЦИК ₃ ⁺ ИЛ8 ₃ ⁺ ФП ₂ ⁺ ФЧ ₂ ⁺ ФНО ₂ ⁺ НКц ₃ ⁺ ИЛ8 ₃ ⁺ МСМ ₃ ⁺	IgM ₃ ⁻ ФНО ₃ ⁻ ЦИК ₃ ⁺ Т ₃ ⁺ Тх ₃ ⁺ ФП ₃ ⁺ Тх ₃ ⁺ НКр ₃ ⁺ ЦИК ₃ ⁻	

Бл+гал Бл+ком		Тц ⁺ ₃ ЦИК ⁺ ₃ ФНО ⁺ ₃ НСТак ⁺ ₂ Тх ⁺ ₂ ИЛ6 ⁺ ₂ Тц ⁺ ₃ Лин ⁺ ₃ НКц ⁺ ₃	ФП ⁺ ₃ НСТсп ⁺ ₃ МС М ⁺ ₃ Тц ⁻ ₃ ИЛ6 ⁻ ₃ IgM ⁻ ₂ ИЛ4 ⁺ ₃ НСТсп ⁺ ₃ Тх ⁺ ₃	ФЧ ⁺ ₂ НСТсп ⁺ ₂ Т ак ⁺ ₂
ГИМТ+ АД Бл Бл+гип Бл+НН Бл+габ Бл+гал Бл+комб	CD8 ⁺ ₂ IgM ⁺ ₂ ЦИК ⁺ ₂	IgG ⁺ ₃ ФНО ⁺ ₃ ФП ⁻ ₂ IgM ⁺ ₂ НСТсп ⁺ ₂ ФЧ ⁺ ₂ Тц ⁺ ₃ ИЛ8 ⁺ ₃ НКц ⁺ ₂ Тц ⁺ ₃ НКц ⁺ ₃ ИЛ4 ⁺ ₂ ИЛ8 ⁺ ₃ Т ⁺ ₂ Тх ⁺ ₂ ИЛ6 ⁺ ₃ Т ⁺ ₃ НКТ ⁺ ₃	ФНО ⁻ ₃ Лин ⁻ ₃ IgM ⁻ ₃ Т ⁺ ₃ Так ⁺ ₃ НКТ ⁺ ₃ ИЛ4 ⁺ ₃ ФП ⁺ ₃ Так ⁺ ₃ НСТсп ⁺ ₃ Так ⁺ ₂ ФН О ⁻ ₂ ЦИК ⁻ ₂ ИЛ8 ⁻ ₂ Тх ⁺ ₂ IgG ⁺ ₃ Тх ⁺ ₃ НСТсп ⁺ ₂	Тц ⁺ ₂ МСМ ⁻ ИЛ4 ⁺ ₂
ГИМТ+ ИЭ Бл Бл+гип Бл+НН Бл+габ Бл+гал Бл+ком	ФП ⁻ ₃ IgM ⁺ ₂ ИЛ6 ⁺ ₃	НКц ⁺ ₃ ИЛ8 ⁺ ₃ IgG ⁺ ₃ IgA ⁺ ₂ НСТак ⁺ ₂ МС М ⁺ ₂ НСТсп ⁻ ₂ НКц ⁺ ₃ IgM ⁺ ₂ НКц ⁺ ₂ IgM ⁺ ₂ IgA ⁺ ₂ ИЛ6 ⁺ ₃ Лин ⁺ ₂ IgM ⁺ ₂ НСТак ⁻ ИЛ8 ⁺ ₂ НКц ⁺ ₂	Лин ⁻ ₂ МСМ ⁻ ₂ IgA ⁺ ₂ НСТак ⁺ ₂ ФП ⁺ ₂ ЦИК ⁻ ₂ IgG ⁺ ₃ ЦИК ⁻ ₃ ФЧ ⁺ ₂ В ⁺ ₃ ИЛ4 ⁺ ₃ ЦИК ⁻ ₃ ФЧ ⁺ ₃ НСТсп ⁺ ₃ Т ⁺ ₃ НКц ⁺ ₂ IgM ⁺ ₃ Тр ⁺ ₂	НСТак ⁺ ₃ ИЛ4 ⁺ ₃ Лин ⁺ ₂

Как и в предыдущем случае показана дифференцированная вариация ключевых параметров иммунопатологии в зависимости от клинических вариантов ГВЗ. Так,

- при ГП ключевыми тестами оказались – лейкоцитоз, дефицит Тх и Т-клеток;
- при ОХПН – лимфопения, недостаточность регуляторных субклонов лимфоцитов;
- при ОХСО – избыток гранулоцитов в сочетании с недостаточностью Т-клеток и активацией кислородного метаболизма нейтрофилов;
- при ГИМТ – дефицит Т-лимфоцитов на фоне накопления МСМ и Тц;
- при ГИМТ+АД – стимуляция уровня Т-цитотоксических супрессоров, иммунных глобулинов класса М, циркулирующих иммунных комплексов;

- при ГИМТ+ИЭ - торможение поглотительной функции фагоцитов, гипериммуноглобулинемия по классу М, гиперпродукция провоспалительного ИЛ - 6.

Налицо 6 различных вариантов ключевой иммунопатологии при 6 видах гнойно-воспалительных заболеваний.

Анализ состава 36 рассчитанных формул мишеней иммунокоррекции на основе обследования пациентов с 6 нозологическими формами ГВЗ свидетельствует широкие возможности иммунной системы реализовать разнообразные способы нормализации нарушенного иммунологического гомеостаза. При этом, по-видимому, иммунокорректор лишь реализует функцию индукции одного из эволюционно отработанных механизмов. Доказательством этого феномена является сопоставление независимых от традиционного лечения мишеней модулятора галавита. При ГП опорными тестами ФМИсоб являются - провоспалительный фактор некроза опухолей альфа, лимфоциты носители маркера апоптоза, IgM; при ОХПН – фагоцитарный показатель, спонтанный НСТ-тест, IgG; при ОХСО – тимусзависимые НК-клеток, ЦИК, иммунные глобулины класса М; при ГИМТ – фагоцитарное число, НСТсп, Т активные лимфоциты; при ГИМТ+АД – Тц, МСМ, противоспалительных ИЛ 4; при ГИМТ+ИЭ – активированный НСТ, интерлейкин 4, носители кластера CD11в.

ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ИММУНОТЕРАПИИ

Принцип инверсионного анализа состава формул мишеней иммунокоррекции, позволяющего определить лабораторные показания для выбора того или иного вида коррекции заключается в том, что, например, поскольку ФМИ галавита у больных с ОХПН: $ФП^+_3$ $ИЛ4^+_3$ $Тр^-_2$ свидетельствует преимущественную стимуляцию 3 степени поглотительной способности фагоцитов, накопление ИЛ - 4, на фоне дефицита средней выраженности Т-регуляторов, то лабораторными показаниями для назначения этого препарата являются - дефицит ФП, ИЛ - 4, избыток Тр. На основании расчета цифровых значений степеней изменений вышеуказанных параметров можно рассчитать конкретные величины сигнальных лабораторных тестов, соответственно для ФП (<24,3%), ИЛ - 4 (<6,6 пкг/мл), для Т-регуляторов (>0,19·10⁹ л).

Таким образом, установлены дополнительные лабораторные показания для выбора отдельных вариантов иммунотерапии при гнойно-воспалительных заболеваниях.

Так, при ГП при снижении содержания В-клеток (<0,2·10⁹ л), Тц (<0,14·10⁹ л), величины НСТсп (<2,9%) можно ограничиться одним традиционным лечением. При уменьшении уровня Так лимфоцитов (<0,04·10⁹ л), Т-клеток (<0,5·10⁹ л), увеличении - IgG (>18,0 г/л) – показано

дополнительное назначение больным ронколейкина; при дефиците НКТ ($<0,18 \cdot 10^9$ л), НКр ($<0,11 \cdot 10^9$ л), ИЛ-4 ($<6,6$ пкг/мл) – изопринозина; при торможении поглотительной ($<24,3\%$) и метаболической ($<7,5\%$) способности фагоцитов – ликопида; при дисбалансе ИЛ --4 ($<6,6$ пкг/мл) и ФНО α ($>0,32$ пкг/мл) цитокинов в комплексе с ростом числа Ма-лимфоцитов ($>0,14 \cdot 10^9$ л) - галавита; при падении числа В-клеток ($<0,2 \cdot 10^9$ л), Тц-лимфоцитов ($<0,14 \cdot 10^9$ л), НСТсп ($<2,9\%$) - сочетания ронколейкина с изопринозином и ликопидом.

При ОХПН при снижении уровня Т-клеток ($<0,5 \cdot 10^9$ л), IgA Боковой ($<0,5$ г/л), на фоне избытка ЦИК ($>45,9$ УЕ) показано одно традиционное лечение; при уменьшении содержания - НКр ($<0,11 \cdot 10^9$ л), НКТ ($<0,18 \cdot 10^9$ л), ИЛ - 4 ($<6,6$ пкг/мл) – суперлимфа; тоже – Т-лимфоцитов ($<0,03 \cdot 10^9$ л), Тц ($<0,14 \cdot 10^9$ л), увеличении числа В-клеток ($>0,6 \cdot 10^9$ л) – дерината; угнетении метаболической ($<2,9\%$) и поглотительной ($<2,4$ мт), способности фагоцитов, на фоне дефицита НКр ($<0,11 \cdot 10^9$ л) – цыгапана; тоже – ФП ($<24,3\%$), ИЛ - 4 ($<6,6$ пкг/мл), с накоплением Т-регуляторов ($>0,19 \cdot 10^9$ л) – галавита; тоже – Тх ($<0,38 \cdot 10^9$ л), Тр ($<0,03 \cdot 10^9$ л) и ЦИК ($< 45,9$ УЕ) - комплекса суперлимфа с деринатом и цыгапаном.

При ОХСО при избыточном увеличении количества Так-лимфоцитов ($>0,2 \cdot 10^9$ л), Тх ($>1,82 \cdot 10^9$ л), снижении IgM ($<0,6$ г/л) рекомендуется использование одного традиционного лечения. В случае дефицита Тх ($<0,38 \cdot 10^9$ л), Тц ($<0,14 \cdot 10^9$ л), НКр ($<0,11 \cdot 10^9$ л) - тимогена; тоже - IgA ($<0,5$ г/л), поглотительной способности фагоцитов ($<2,4$ мт), В-клеток ($<0,2 \cdot 10^9$ л) – габриглобина; тоже Тр ($<0,03 \cdot 10^9$ л), НСТсп ($<2,9\%$), ФЧ ($<2,4$ мт) - полиоксидония; при низком значении ФЧ ($<2,4$ мт), уровня ИЛ-4 ($<6,6$ пкг/мл), НКТ ($<0,18 \cdot 10^9$ л) – галавита; тоже Тх ($<0,38 \cdot 10^9$ л), НСТсп ($<2,9\%$), накоплении МСМ ($>9,1$ УЕ) необходимо проведение комбинированной терапии тимогеном, габриглобином, полиоксидонием.

Для практических врачей без специальной подготовки по клинической иммунологии разработано программное обеспечение упрощенного 7 этапного метода выбора оптимальной иммунотерапии НВЗЛ и ГВЗ (электронный помощник врача) на основе введения в компьютер цифровых итогов лабораторного обследования пациентов [10-16].

Первый, предварительный, - программа для ЭВМ № 2014619643, - на основе долабораторного обследования больных определяются иммунопатологические синдромы и вариант коррекции.

Второй,- вспомогательный, - программа для ЭВМ № 2015614569, - выбор иммунокорректирующей антибиотикотерапии осуществляется при совмещении сниженных лабораторных параметров у пациента с

паспортными мишенями иммуностимулирующего действия антибиотика.

Третий, унифицированный, - программа для ЭВМ № 2015612811 – реализуется на основе сравнения обобщенной характеристики отдельных звеньев иммунитета у больного с установленными мишенями предполагаемых модуляторов.

Четвертый, детализированный, - программа для ЭВМ №2014619846, используется при совпадении измененных слагаемых иммунограмм пациента с мишенями корректоров.

Пятый, предиктивный, - программа для ЭВМ №2015614977, - подразумевает выбор препаратов при сопоставлении их мишеней с ключевыми параметрами известных формул расстройств иммунной системы при конкретных заболеваниях.

Шестой, персонализированный, - программа для ЭВМ № 201466056, - основан на соответствии модификации иммунограмм больного с гнойно-воспалительными заболеваниями с составляющими ранее определенных формул мишеней иммунокорректоров.

Седьмой, персонализированный - программа для ЭВМ № 2015619428, - основан на соответствии модификации иммунограммы больного с неспецифическими воспалительными заболеваниями легких с составляющими, ранее определенных формул мишеней иммунокорректоров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. «Клиническая иммунология» (учебник) – М.: Издательство МИА, 1999.- 604с.
2. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. «Клиническая иммунология (учебник). – М.: Издательство «ГЭОТАР-Медиа», 2008. – 426с.
3. Под редакцией проф. А.М. Земскова, В.М. Земскова, В.А. Черешнева «Иммунология» (энциклопедия) в 5 томах. – М.: Издательство «Триада-Х», 2013. - 1962с.
4. Земсков А.М., Земсков В.М., Земскова В.А., Золоедов В.И., Козлов В.А., Донцов А.В., Донцова Е.В. Настольная книга клинического иммунолога «Теоретические, практические и прикладные аспекты клинической иммунологии на современном этапе». – М.: Триада-Х, 2015. - 704с.
5. Новиков Д.К. Клиническая иммунопатология / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков. – Москва : Медицинская литература, 2009. - 321с.
6. Новиков Д.К. Медицинская иммунология / Д.К. Новиков. – Минск, 2005. – 301с.

7. Хаитов Р.М. Иммунология : учебник / Р.М. Хаитов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 528с.
8. Хаитов Р.М. Иммунология. Норма и патология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г. Сидорович. – Москва : Медицина, 2010. – 762с.
9. Хаитов Р.М. Иммуноterapia : рук-во для врачей / Р.М. Хаитов, Р.И. Атауллаханов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 669с.
10. Земсков А.М., Земсков В.М., Земсков М.А., Земскова В.А., Золоедов В.И., Левченко А.С. «Выбор вариантов дифференцированной вспомогательной иммунотерапии по итогам долабораторного обследования» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ) № 2014619643, 18.09.2014 г.
11. Земсков А.М., Земскова В.А., Земсков М.А., Золоедов В.И., Левченко А.С., Дронова Л.А., Хорошилов А.А.«Выбор вариантов дифференцированной иммунотерапии по данным развернутого иммунологического анализа» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ) № 2014619846, 23.09.2014 г.
12. Земсков А.М., Земскова В.М., Земсков М.А., Земскова В.А., Попов В.И., Лихачев А.В . «Выбор вариантов при гнойно-воспалительных заболеваниях» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ) № 2014660956, 20.10.2014 г.
13. Земсков А.М., Земскова В.А., Земсков М.А., Золоедов В.И., Левченко А.С., Коруняк Д.И., Журихина И.И. «Выбор вариантов дифференцированной иммунотерапии на основе обобщенной лабораторной диагностики у пациентов с иммунными расстройствами»(Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ) № 2015612811, 20 октября, 2014 г.
14. Земсков А.М., Земскова В.А., Земсков М.А., Золоедов В.И., Левченко А.С. «Выбор вариантов терапии инфекций на основе иммуносупрессирующего или иммуностимулирующего эффекта антибиотиков» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ). № 2015614569,21 апреля 2015 г
15. Земсков А.М., Земскова В.А., Земсков М.А., Золоедов В.И., Левченко А.С., Добросоцких Г.В., Толмачева А.В., Конопля А.И. «Выбор дифференцированной иммунотерапии на основании формул расстройств иммунной системы».(Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ). № 2015614977, 5 мая 2015 г.
16. Земсков А.М., Земсков М.А., Попов В.И., Лихачев А.В., Золоедов В.И. «Способ выбора вариантов иммунотерапии при неспецифических воспалительных заболеваниях легких». (Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ), № 2015619428, 3 сентября 2015 г.

A.M. Zemskov, V.M. Zemskov, M.A. Zemskov, V.A.Zemskova,
V.I. Zoloedov, M.A.Lutsky

**OPTIMIZATION INTERPRETATION OF THE RESULTS OF
ROUTINE CLINICAL AND LABORATORY EXAMINATION OF
PATIENTS WITH DIFFERENTIATED IMMUNOTHERAPY**

1GBOU VPO VSMU named N.N. Burdenko

2FGBU Institute of Surgery named A.V. Vishnevsky

On the results of clinical and laboratory examination of more than 1,000 patients, giving a 12 nozological forms of bronchopulmonary and chronic inflammatory diseases, have were used 55 kinds of mono- and combination immunotherapy formulated author methodological approaches to optimize treatment outcomes of routine clinical and laboratory examination patients, allowing integrated character changes studied diagnostic parameters (ranking algorithm), to identify key indicators of laboratory disturbances and target action treatment (point analysis) on the basis of the latter with the help of the inversion analysis to determine the criteria for selecting the best options immune to development programs support (electronic physician assistant).

Keywords: Formula immune system disorders, immune formula targets, immunotherapy.