

Комплексная иммунотерапия как метод лечения внутрибольничных хирургических инфекций

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

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко, ул. Студенческая, д. 10,
Воронеж, 394036, Российская Федерация

***Актуальность** исследования определяется тем, что в последние годы увеличивается риск развития внутрибольничных, особенно хирургических инфекций, развивающихся у пациентов при получении медицинской помощи, а так же у медицинского персонала ее оказывающего. Летальность от внутрибольничной инфекции в разных стационарах составляет от 3,5 до 60%.*

***Цель исследования** Разработка алгоритма назначения и оценка эффективности дифференцированной иммунотерапии больных с внутрибольничными инфекциями.*

***Материал и методы** Под наблюдением находилось 450 больных, страдающих различными вариантами внутрибольничных инфекций (гнойными ранами мягких тканей, глубокой пиодермией, острым и обострением хронического сальпинго-офорита, острым и обострением хронического пиелонефрита). Все больные подвергались традиционному для каждой нозологической формы лечению и дополнительно получали в регламентированных дозах иммуномодуляторы и антиоксиданты (донорский гаммаглобулин, деринат, лимонтар, изопренозин, имунофан, иммуномакс, озонированный раствор хлорида натрия, миелопид, кипферон, ридостин, кипферон, виферон, их различные сочетания). До и после дифференцированного лечения у всех пациентов, помимо традиционных клинико-лабораторных показателей, оценивали иммунологические параметры с использованием проточного цитофлюориметра.*

Достоверность полученных данных обеспечивалась рандомизацией больных в группах, репрезентативностью их числа, выбором адекватных статистических критериев, определением формул расстройств и мишеней иммунотерапии.

***Результаты и их обсуждение** Включение в дифференцированное базовое лечение гноино-воспалительных заболеваний иммуностимулирующих препаратов и воздействий устраняло иммунологические расстройства, что сочеталось с повышением эффективности лечения, сокращением периода госпитализации, снижением риска хронизаций и рецидивов инфекционных патологических процессов у больных.*

***Выводы** 1. Проведение традиционной терапии больных с 10 видами внутрибольничных инфекций лишь в трех случаях (гнойных ранах мягких тканей, их осложнениях аллергическим дерматитом, комбинации глубокой пиодермии с кожным аллергозом) обуславливает удовлетворительную коррекцию иммунологических расстройств. 2. Дополнительное назначение пациентам с внутрибольничными инфекциями дифференцированных иммуностимулирующих препаратов успешно корректирует нарушения лабораторного статуса. 3. На основании анализа слагаемых формул мишеней иммунотерапии установлены лабораторные показания для выбора ее вариантов.*

***Ключевые слова** Комплексная иммунотерапия, внутрибольничная инфекция, хирургическая инфекция*

Comprehensive Immunotherapy as a Method of Treatment of Surgical Nosocomial Infections

A.M. ZEMSKOV, A.V. TOLMACHEVA, V.A. ZEMSKOV, G.V. DOBROSOTSKIKH,
I.I. ZHURIKHINA, D.I. KORUNIAK, L.A. DRONOVA

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, 10 Studencheskaia Str., Voronezh, 394036,
Russian Federation

***Relevance** In recent years, the risk of nosocomial infections, especially surgical, increases. Nosocomial infections develop in patients obtaining medical care as well as medical personnel providing it. Mortality rate from these infections in different hospitals ranges from 3.5 to 60%.*

***The purpose of the study** was to develop the algorithm of prescription and evaluate the effectiveness of the differentiated immunotherapy of patients with nosocomial infections.*

***Material and methods** We observed 450 patients with different types of nosocomial infections (purulent wounds of the soft tissue, deep pyoderma, acute and flare-up of chronic salpingo-oophoritis, acute and flare-up of chronic pyelonephritis). All patients were subjected to conventional treatment for each nosological entity and additionally treated with immunomodulators and antioxidants in regulated doses (donor gamma globulin, Derinat, Limontar, Izoprenozin, Imunofan, Immunomaks, ozonated saline solution, Myelopid, Kipferon, Ridostin, Viferon and their various combinations). In addition to traditional clinical and laboratory parameters, immunological parameters were evaluated using the flow cytometer before and after the differentiated treatment in all patients.*

Reliability of the data was ensured by the randomization of patients in groups, representation of their number, choice of adequate statistical criteria, assessment of the formulas of disorders and targets of immunocorrection.

***Results and their discussion** Inclusion of the immunotropic drugs in the differentiated basic treatment of pyoinflammatory diseases*

eliminated the immunological disorders as well as increased treatment efficiency, reduced hospitalization and risk of chronization and recurrence of infectious pathological processes in patients.

Conclusion 1. Traditional therapy of the patients with 10 types of nosocomial infections in only three cases (septic wounds of the soft tissue, complications of atopic dermatitis, combination of deep pyoderma with skin allergosis) makes the satisfactory correction of immunological disorders. 2. Additional prescription of the differentiated immunotropic drugs to the patients with nosocomial infections successfully corrects the disorder of laboratory status. 3. Based on the analysis of the summary of the formulas of the set targets of immunocorrection, laboratory indications for the choice of its options are determined.

Key words Comprehensive immunotherapy, surgical infection, nosocomial infection

Внутрибольничные (госпитальные, оппортунистические, нозокомиальные) инфекции (ВБИ)- это любое клинически распознаваемое или бессимптомное микробное/вирусное заболевание, поражающее больного в результате поступления в лечебно-профилактическую организацию или после получения медицинской помощи. К этому контингенту так же относится медицинский персонал, реализующий служебные обязанности в ЛПО. Таким образом, к ВБИ относят: инфекционное заболевание, заражение которым произошло в ЛПО; инфекции, приобретенные вне стационара, но проявившиеся в нем (заносы); инфекционные заболевания, приобретенные в ЛПО, но проявившиеся вне нее. Совокупность госпитальных инфекций делят на несколько групп: гнойно-септические инфекции, в структуре ВБИ они занимают ведущее место; воздушно-капельные инфекции; острые кишечные инфекции; вирусные гепатиты. ВБИ составляют 2-30%, с летальностью от 3,5 до 60%, при генерализованных формах смертность может достигать 100%. Внутрибольничные инфекции встречаются в любых лечебных стационарах. Через каждые 7 дней госпитализации количество инфицированных лиц возрастает на 10%. В хирургических клиниках частота инфекции составляет 46,7 случаев на 1000, в терапевтических – 36,6, гинекологических – 28,1, в родильных отделениях – 15,3, в педиатрических – 13,9 на 1000.

Принципы лечения и профилактики внутрибольничных инфекций: санация, специфическая и неспецифическая, беременных женщин, хирургических больных в предоперационном периоде, перед трансплантацией органов и др.; соблюдение санитарно-гигиенического режима, эффективное обеззараживание окружающей среды, антимикробное белье и др.; применение антибактериальных препаратов резерва, их комбинаций, что приводит к пополнению больничного ресурса антибиотикорезистентных бактерий; использование антимикробных saniрующих препаратов, гексахлорофена, хлоргексидина и др., опасных в плане индукции у пациентов злокачественных опухолей, поражений печени, поджелудочной железы и т.д.; назначение больным бактериофагов, особенно местно на мазевой основе; коррекция дисбиозов; дифференцированная иммунотерапия.

Цель исследования: разработка алгоритма назначения и оценка эффективности дифференцированной иммунотерапии больных с внутрибольничными инфекциями.

Материал и методы

Под наблюдением в ВОКБ № 1, БСМП № 10, ЛРЦ «Высокие технологии» находилось 450 больных, с различными ВБИ, разделенных на 9 групп, по 50 человек в каждой, страдающие – гнойными ранами мягких тканей (ГРМТ), глубокой пиодермией (ГП) и их комбинациями с аллергическим дерматитом (ГРМТ+АД, ГП+АД), острым сальпингоофоритом (ОСО), обострением хронического сальпингоофорита (ОХСО), ОХСО с дисбактериозом влагалища (ОХСО+ДВ), острым пиелонефритом (ОП), обострением хронического пиелонефрита (ОХПН), его комбинации с мочекаменной болезнью (ОХПН+МКБ).

До и после традиционного для каждой нозоформы лечения больные подвергались стандартному клинико-лабораторному обследованию с оценкой иммунологического статуса (1-2 уровней) с помощью проточного цитофлюориметра. Пациенты из опытных групп, в зависимости от характера исходной иммунопатологии, дополнительно получали, согласно регламента введения: при ГРМТ – сочетание донорского гаммаглобулина с деринатом; ГРМТ+АД - лимонтар+изопренозин+имуномакс; ГП – гипоксен+озонированный раствор хлорида натрия; ГП+АД – имунофан+миелопид; ОСО – донорский гаммаглобулин+ридостин; ОХСО – кипферон+деринат; ОХСО+ДВ – про, пребиотики+виферон+изопренозин; ОП – озонированный хлорид натрия+миелопид; ОХПН – виферон+имунофан; ОХПН+МКБ – кипферон+деринат.

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 формул 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.

Дифференцированная иммунотерапия ВБИ

Заблевание	Сроки исследования									
	Исходный		После традиционного лечения			После комплексного лечения				
	%	ФРИСис	%	ФМИ	%	ФРИСит	%	ФМИ	%	ФРИСит
ГРМГ	60%	Tc ₃ ⁺ T _{x2} ⁻ B ₂ ⁻	30%	T _{x2} ⁺ IgG ₂ ⁺ ФП ₂ ⁻	40%	IgM ₂ ⁺ MCM ₂ ⁺ B ₂ ⁺	54,5%	ИЛ8 ₃ ⁻ T ₃ ⁺ IgM ₃ ⁺	36,3%	T ₃ ⁺ ФП ₃ ⁺ HCTак ₃ ⁺
ГРМГ+ АД	62,5%	IgM ₃ ⁺ Hкц ₃ ⁺ ФЧ ₃ ⁻	20,8%	IgM ₃ ⁻ ФНО ₃ ⁻ ЦИК ₃ ⁻	41,7%	Hкц ₃ ⁺ ИЛ8 ₃ ⁺ IgG ₃ ⁻	37,5%	T ₃ ⁺ ЦИК ₃ ⁻ IgG ₃ ⁺	25%	IgA ₃ ⁺ IgM ₃ ⁺ Ф ₂ ⁻
ОСО	60,9%	ЦИК ₃ ⁺ T _{x2} ⁻ T _{e2} ⁺	36,1%	B ₃ ⁺ ЦИК ₂ ⁻ IgG ₂ ⁻	43,5%	ЦИК ₃ ⁺ B ₃ ⁺ HCTак ₂ ⁻	54,5%	HCTак ₃ ⁺ CD8 ₂ ⁻ ЦИК ₂ ⁻	31,8%	HCTак ₂ ⁺ ИЛ8 ₂ ⁺ ФП ₂ ⁺
ОХСО	55,6%	T _{e3} ⁺ IgM ₃ ⁺ ЦИК ₂ ⁺	50%	T _{x2} ⁻ T _{e2} ⁻ IgA ₂ ⁺	61,1%	T ₂ ⁻ IgM ₃ ⁺ IgG ₂ ⁺	52,9%	HCTак ₃ ⁺ T _{x3} ⁺ T ₂ ⁺	41,2%	T _{x3} ⁺ B ₃ ⁺ IgM ₃ ⁺
ОХСО+ ДВ	62,5%	Hкц ₃ ⁺ ЦИК ₃ ⁺ Так ₃ ⁻	29,2%	B ₃ ⁺ ФЧ ₂ ⁻ Hкц ₃ ⁻	58,3%	IgA ₃ ⁺ B ₃ ⁺ Tc ₃ ⁺	54,2%	T ₃ ⁺ Так ₃ ⁺ ЦИК ₃ ⁻	29,2%	ИЛ6 ₃ ⁺ Hкц ₃ ⁺ HCTсп ₂ ⁺
ОП	90,5%	T _{x2} ⁻ IgG ₃ ⁺ T _{e2} ⁻	33,3%	B ₃ ⁻ MCM ₂ ⁻ ИЛ4 ₂ ⁻	81%	T ₃ ⁻ B ₂ ⁺ IgA ₂ ⁺	44,8%	MCM ₃ ⁻ T ₂ ⁺ ФП ₂ ⁺	62,7%	IgM ₂ ⁺ HCTак ₂ ⁺ T _{e2} ⁻
ОХ ПН	66,4%	B ₃ ⁺ MCM ₃ ⁺ HCTсп ₃ ⁻	16,7%	IgM ₃ ⁻ MCM ₃ ⁻ ЦИК ₃ ⁻	62,5%	MCM ₃ ⁺ Hкц ₂ ⁻ IgA ₂ ⁻	41,7%	T ₃ ⁺ B ₃ ⁻ ИЛ4 ₂ ⁺	41,7%	ИЛ6 ₃ ⁺ IgA ₂ ⁻ IgG ₃ ⁺
ОХНП+ МКБ	75%	B ₃ ⁺ ЦИК ₃ ⁺ T _{e3} ⁺	16,7%	B ₃ ⁻ Так ₃ ⁻ ЦИК ₂ ⁻	66,7%	T _{e3} ⁺ Hкц ₃ ⁺ ИЛ6 ₃ ⁺	41,7%	T _{x3} ⁺ B ₃ ⁻ ИЛ4 ₃ ⁺	29,2%	ФНО ₂ ⁺ T _{x2} ⁺ IgG ₂ ⁺
ГП	70,3%	ИЛ8 ₃ ⁺ ЦИК ₃ ⁺ HCTак ₃ ⁻	54,2%	Ф ₃ ⁺ ФП ₃ ⁺ ИЛ8 ₃ ⁻	76,2%	IgM ₃ ⁺ ИЛ8 ₃ ⁺ T ₂ ⁻	45%	T ₃ ⁺ ЦИК ₂ ⁻ ФП ₂ ⁺	35%	T _{x2} ⁺ T _{e2} ⁻ IgM ₃ ⁺
ГП+ АД	83,3%	ИЛ8 ₃ ⁺ MCM ₃ ⁺ T _{e3} ⁻	25%	ФП ₃ ⁺ T _{e2} ⁺ HCTак ₂ ⁺	50%	IgM ₃ ⁺ ФНО ₃ ⁺ IgG ₂ ⁺	40%	T _{x3} ⁺ IgG ₃ ⁺ MCM ₂ ⁻	40%	ИЛ4 ₂ ⁺ T ₂ ⁺ IgM ₂ ⁺

Обозначения: * - достоверность различий от исходного уровня, ** - тоже от традиционного лечения

Как следует из данных таблицы 1, традиционное лечение ГРМТ и его комбинации с комбинированной коррекцией примерно в равной степени обуславливают достоверную нормализацию иммунологических параметров, при этом мобильный эффект комплексного лечения оказался выше традиционного.

В случае отягощения данного заболевания аллергическим дерматитом нормализующее действие двух вариантов лечения сохраняется, а преимущество дополнительной иммуностимуляции – нет.

Традиционное лечение и ОСО, в отличие от его сочетания с модуляторами, не корригировало иммунопатологию. На фоне алергизации больных с ГП преимущественный эффект иммунотропных препаратов не реализовался.

Комплексная терапия с иммунотропными препаратами обеспечила повышенное нормализующее и мобильное действие при лечении ОХСО + ДВ, ОХПН + МКБ.

На основании анализа слагаемых формул мишенной дифференцированной иммунокоррекции при различных заболеваниях установлены показания для назначения ее вариантов.

При ГРМТ - накопление интерлейкина 8, снижение Т-клеток и гипериммуно-глобулинемия по классу М является основанием для назначения больным донорского гаммаглобулина с деринатом; при ГРМТ+АД - дефицит Т-лимфоцитов, избыток ЦИК, уменьшение IgG –лимонгара с изопренозином и иммуномаксом; при ГП–дисбаланс Т-клеток и ЦИК с уменьшением фагоцитарного показателя – гипоксена с озонированным раствором хлорида натрия; при ГП+АД – падение содержания Т-хелперов, иммунных глобулинов

класса G, гиперпродукция молекул средней массы – иммунофана с миелопидом; при ОСО – торможение метаболической способности нейтрофилов с активацией образования Т-супрессоров и ЦИК – донорского гаммаглобулина с ридостином; при ОХСО – торможение кислородпродуцирующей активности фагоцитов и дефицит Т-звена иммунитета – кипферонасдеринатом; при ОХСО с ДВ – падение уровня Т- и Тактивированных клеток на фоне избытка циркулирующих иммунных комплексов - про, пребиотиков, тьквеола, виферона, изопренозина: при ОП – завышение концентрации молекул средней массы с снижением количества Т-клеток и фагоцитарного показателя – озонированного хлорида натрия с миелопидом; при ОХПН – девиация уровня основных популяций лимфоцитов с угнетением образования противовоспалительногоинтерлейкина 4 – виферона с деринатом; при ОХПН с МКБ – дефицит Т-хелперов, накопление В-лимфоцитов, снижение ИЛ 4 – гипоксена с кипфероном и деринатом.

Выводы

1. Проведение традиционной терапии больных, страдающих 10 видами ВБИ лишь в 3 случаях (ГРМТ, ГРМТ+АД, ГП+АД) обуславливает удовлетворительную коррекцию иммунологических расстройств.

2. Дополнительное назначение пациентам с ВБИ дифференцированных иммунотропных препаратов успешно корригирует нарушения лабораторного статуса.

3. На основании анализа слагаемых формул мишений иммунокоррекции установлены лабораторные показания для выбора ее вариантов.

Список литературы

1. Земсков А.М., Земсков В.М., Черешнев В.А. Руководство по клинической иммунологии для практических врачей. М., Триада-Х 2011. 285.
2. Земсков А.М., Земсков В.М., Мамчик Н.П. Энциклопедический справочник оперативной информации по иммунологии, аллергологии и вакцинологии. Рекомендовано УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей. Воронеж 2011; 428.
3. Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И., Иммунотерапия. Руководство для врачей. М., Изд. ГЭОТАР-Медиа 2012; 665.
4. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. М., Медицинская литература 2009; 448.
5. Klinman D.M. Use of CpG oligodeoxynucleotides as immunoprotective agents. *Expert. Opin. Biol, Ther* 2004; 4: 937-946.
6. Forte W.C., A.M. Noyoya, R.F. Commity on New Directions in the Study of Antimicrobial Therapeutics: Immunomodulation. Promising Approaches to the

References

1. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Chereshevnev V.A. *Rukovodstvo po klinicheskoi immunologii dlia prakticheskikh vrachei* [Manual of clinical immunology for practitioners]. Moscow: Triada-X Publ., 2011; 285. - (in Russ.).
2. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Mamchik N.P. *Entsiklopedicheskii spravochnik operativnoi informatsii po immunologii, allergologii i vaktzinologii. Rekomendovano UMO pomeditsinskoi i farmatsevticheskoiu obrazovaniuu vuzov Rossii v kachestve uchebnogo posobiia dlia sistemy poslevuzovskogo professional'nogo obrazovaniia vrachei* [Encyclopedic handbook of operational information in immunology, allergy and vaccinology]. Voronezh, 2011; 428. - (in Russ.).
3. *Immunoterapiia. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod redaktsiei akademika RAN, RAMN R.M.Khaitova, prof. R.I.Ataullakhanova* [Immunotherapy. Guide for Physicians]. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2012; 665. - (in Russ.).
4. Novikov D.K., Novikov P.D. *Klinicheskaiia immunopatologiia* [Clinical immunopathology]. Moscow: Meditsinskaia literatura Publ., 2009; 448. - (in Russ.).

- Development of Immunomodulation for Treatment of Infectious Diseases: Report of Workshop 2006; 37-62.
7. Goya R.G., Brown O.A., Pleau J.-M., Dardenne M. Thymulin and the endocrine system. *Peptides* 2004; 25: 139-142.
 8. Hadden J.W. Immunostimulants. *Immunol.Today* 1993; 14: 275-280.
 9. Pirofski L.-A., Casadevall A. Immunomodulators as an antimicrobial tool. *Cur. Opin. Microbiol* 2006; 9: 489-495.
 10. Zemskov V, Zemskov A. The Immunomodulating Effect of low Molecular Weight RNA. Harwood Acad.Publ. London 1992.
 5. Klinman D.M. Use of CpG oligodeoxynucleotides as immunoprotective agents. *Expert. Opin. Biol, Ther.* 2004; 4: 937-946.
 6. Forte W.C., A.M. Noyoya, R.F. Commity on New Directions in the Study of Antimicrobial Therapeutics: Immunomodulation. Promising Approaches to the *Development of Immunomodulation for Treatment of Infectious Diseases: Report of Workshop, 2006; 37-62.*
 7. Goya R.G., Brown O.A., Pleau J.-M., Dardenne M. Thymulin and the endocrine system. *Peptides.* 2004; 25: 139-142.
 8. Hadden J.W. Immunostimulants. *Immunol.Today.* 1993; 14: 275-280.
 9. Pirofski L.-A., Casadevall A. Immunomodulators as an antimicrobial tool. *Cur. Opin. Microbiol.* 2006; 9; 489-495.
 10. Zemskov V, Zemskov A. *The Immunomodulating Effect of low Molecular Weight RNA.* Harwood Acad.Publ. London, 1992.

Поступила 12.01.2013

Received 12.01.2013

Информация об авторах

1. Земсков Андрей Михайлович – д.м.н., проф., зав. кафедрой микробиологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко, заслуженный деятель науки Российской Федерации;
2. Земскова Вероника Андреевна – к.м.н., ассистент кафедры микробиологии Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н.Бурденко;
3. Коруняк Дмитрий Иванович - соискатель кафедры микробиологии Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н.Бурденко;
4. Добросоцких Галина Викторовна - соискатель кафедры микробиологии Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н.Бурденко;
5. Толмачева Анна Владимировна – соискатель кафедры микробиологии Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н.Бурденко;
6. Журихина Ирина Викторовна – очный аспирант кафедры микробиологии Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н.Бурденко.

Information about the Authors

1. Zemskov A. - MD, Professor, head. the Microbiology Department of the N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy. Honored worker of science of the Russian Federation;
2. Zemskova V. - assistant of the Department of Microbiology of the N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy;
3. Koruniak D. - candidate of Microbiology Department of the N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy;
4. Dobrosotskikh G. - post-graduate student of Microbiology Department of the N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy;
5. Tolmacheva A. - candidate of Microbiology Department of the N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy;
6. Zhurikhina I. - full-time PhD student of Microbiology Department of the N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy.