

Особенности изменения иммунного статуса при гнойно-воспалительных заболеваниях

М.А.ЗЕМСКОВ, А.А.ХОРОШИЛОВ, Е.М.ИЛЬИНА, О.А.ДОМНИЧ

Peculiarities of changes of immune status in chronic inflammatory diseases

M.A.ZEMSKOV, A.A.CHOROSHILOV, E.M.IIJINA, O.A.DOMNICH

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко
Лечебно-реабилитационный центр "Высокие технологии"

Клинико-лабораторное обследование больных, страдающих гнойной инфекцией мягких тканей, глубокой пиодермией, осложненной микробной экземой, обострением хронического сальпингофорита, осложненным кольпитом или вагинитом, выявило диагностически значимые типовые изменения иммунологической реактивности, не коррегируемые традиционным лечением. Дополнительное назначение больным многовариантной моно- и комплексной фармакологической иммунотерапии в разной степени способствует устранению патологии.

Ключевые слова: иммунопатология, коррекция, рейтинг, популяции

Clinical –laboratory research of patients suffering by purulent infection of tissues soft, deep pyodermia, microbe eczema complication, intensification of salpingoophoritis chronic complicated by colpitis or vaginitis revealed typic changing of immunologic reactivity non corrected by traditional treatment. Allocation at patients mono and complexe pharmacological immunotherapy in the different degree contribute remover of pathology

Key words: immunopathology, correction, reiting, population

Гнойно-воспалительные заболевания остаются актуальной проблемой хирургии, поскольку во многом являются проявлением госпитальных инфекций, фактором хронизации патологии и итогового снижения качества жизни/здоровья пациентов. В основе развития гнойно-воспалительных процессов у больных лежит снижение иммунологической реактивности в результате нанесения операционной травмы, назначения антибактериальных, других препаратов с депрессивными свойствами, циркуляции в стационарах поливалентно антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов с сниженной вирулентностью и других причин [1]. Одним из решений проблемы является проведение, с учетом изменений параметров лабораторного статуса, адресной моно- и комбинированной иммунокоррекции препаратами с различным механизмом действия [2].

Целью исследования явилось изучение на различных клинических моделях гнойно-воспалительных заболеваний особенностей изменений иммунного статуса, возможностей их устранения с помощью дифференцированной фармакологической модуляции, с последующей оценкой клинического эффекта воздействия.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 98 больных с гнойной инфекцией мягких тканей (ГИМТ) - преимущественно флегмонами и постинъекционными абсцессами; 103 пациента с глубокой пиодермией (ГП) - фурункулы, карбункулы, гидроадениты; 82 пациента

ГП, отягощенной микробной экземой; 91 женщина с комплексной воспалительной патологией репродуктивных органов – обострение сальпингоофорита с кольпитами, вагинитами. Референс данные были получены от 30 здоровых лиц аналогичного возраста и пола без острых и хронических заболеваний.

Все пациенты подвергались базовому традиционному хирургическому или терапевтическому лечению. В качестве дополнительных методов терапии использовали иммунокорректоры - имунофан, габриглобин, цыгапан, леакадин, даларгин, ликопид, стафилококковый анатоксин, донорский гаммаглобулин, полиоксидоний, диуцифон, их различные комбинации.

Методы исследования иммунной системы.

Иммунологическое обследование пациентов проводили до и после проведения дифференцированного лечения. Содержание клонов и субклонов лимфоцитов осуществляли иммунофенотипированием методом проточной цитометрии. Для идентификации Т-В-клеток, их регуляторных субпопуляций, фагоцитов, НК-клеток использовали моноклональные антитела CYTO-STAT tetraCHROM. В реагентах, применявшихся в данном исследовании, присутствовали антитела к CD3, CD4, CD8, CD11в, CD16, CD19 CD45, CD56.

Согласно существующим рекомендациям идентифицировали следующие фенотипы лимфоцитов (табл. 1).

Для оценки поглотительной способности нейтрофилов использовался метод проточной цитометрии с набором Nhgatest; кислородзависимого метаболизма нейтрофилов - спонтанный и активированный тесты

Фенотипы лимфоцитов и маркировка иммунологических показателей

Т-звено	№	Показатели/фенотип	Трактовка	Сокращения
+	1	CD45+CD3+	Т-лимфоциты	Тл
+	2	CD45+CD3+CD4+	Т-хелперы	Тх
+	3	CD45+CD3+CD8+	Т-супрессоры	Тс
+	4	CD3+HLADR	Т-лимфоциты активированные	Так
+	5	CD3+CD4+CD25+	Т-регуляторы	Тр
Киллеры				
+	6	CD3-CD16-CD56+	Натуральные киллеры-регуляторы	НКр
+	7	CD3-CD16+CD56+	Натуральные киллеры-цитотоксичные	НКц
+	8	CD3+CD16+CD56+	Натуральные киллеры-Т-зависимые	НКт
В-звено				
+	9	CD19+	В-клетки	В
+	10	Ig A	Иммунные глобулины класса А	Ig A
+	11	Ig M	Иммунные глобулины класса М	Ig M
+	12	Ig G	Иммунные глобулины класса G	Ig G
+	13	ЦИК	Циркулирующие иммунные комплексы	ЦИК
+	14	MCM	Молекулы средней массы	MCM
Фагоцит. звено				
+	15	СД11в	Фагоциты	Ф
+	16	ФП	Фагоцитарный показатель	ФП
+	17	ФЧ	Фагоцитарное число	ФЧ
+	18	НСТсп	НСТ-тест спонтанный	НСТсп
+	19	НСТак	НСТ-тест активированный	НСТак
Цитокины				
+	20	ИЛ4	Интерлейкин 4	ИЛ4
+	21	ИЛ6	Интерлейкин 6	ИЛ6
+	22	ИЛ8	Интерлейкин 8	ИЛ8
+	23	ФНО	Фактор некроза опухолей альфа	ФНО
Апоптоз	24	CD95+	Клетки с маркером апоптоза	Ма

с нитросиним тетразолием (НСТ); - циркулирующих иммунных комплексов - спектрофотометрический метод по Naskova; - концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G - метод радиальной иммунодиффузии в геле по Mancini; уровня сывороточных цитокинов (ИЛ-4,6,8), фактора некроза опухолей альфа (ФНО) - иммуноферментным методом на наборах фирмы «Протеиновый контур», «Цитокин» (СПб, Россия), ЗАО «БиоХимМАК» на приборе для иммуноферментных исследований УНИПЛАН ЗАО «Пикон» г. Москва.

Алгоритм математической обработки полученных данных был следующим.

1. При планировании исследований осуществляли рандомизацию больных в группах и оценивали репрезентативность выборок.

2. Перед статистическим анализом выявляли нормальность распределения показателей и с учетом этого выбирали статистические критерии достоверности различий - Стьюдента или Вилкоксона-Манна-Уитни.

3. Для нивелирования возможных ошибок определяли и исключали из анализа выскакивающие значения лабораторных параметров из цифровых рядов по Йетсу.

4. Количественные изменения слагаемых иммуно-лабораторного статуса характеризовали мобильным, нормализующим эффектами воздействий: динамикой средних значений параметров от заданного уровня (исходного, нормативного, базового лечения и др.), частотным, результирующим частотным, графическим анализами.

5. Качественные вариации оценивали ключевыми показателями исходной и итоговых формул: расстройств иммунной системы (ФРИС), мишеней иммунокоррекции комплекса базовых лекарственных средств с корректорами (ФМИ), динамикой отдельных звеньев иммунитета в целом.

6. Интегральные характеристики определяли ранговым методом, корреляционным анализом, выстраиванием рейтинга суммарной активности отдельных вариантов иммунотерапии.

**Содержание популяций, субпопуляций лимфоцитов,
цитокинов в периферической крови здоровых взрослых лиц**

Популяции и субпопуляции клеток и их фенотипы	Содержание (%)	Абсолютное содержание (10 ⁹ /л)
Т-клетки - CD45+CD3	55-80	0,8-2,2
Т-хелперы - CD45+CD3+CD4+	31-51	0,6-1,6
Т-цитотоксические лимфоциты, Т-супрессоры - CD45+CD3+CD8+	12-30	0,19-0,65
Активированные Т-лимфоциты CD3+CD25+	2-18	0,01-0,3
Активированные Т-лимфоциты CD3+HLA-DR	0-12	0,03-0,2
Т-регуляторные лимфоциты CD3+CD4+CD25+	2-6-	0,01-0,2
НК-клетки CD3-CD16-CD56+	6-20	0,09-0,6
НК-клетки CD3-CD16+CD56+	7-29	0,12-0,37
НКТ-клетки CD3+CD16+CD56+	0-6	0,91-0,17
В-клетки - CD19+	5-15	0,1-0,5
Фагоциты - CD11b	5-16	0,08-0,25
НК-клетки - CD3-CD16+CD56+	6-20	0,09-0,6
CD95+	0-6	0,01-0,17
Цитокины в сыворотке крови		пикограмм на мл
ИЛ4		19,6
ИЛ6		16,3
ИЛ8		14,1
ФНО		0,2

Для этого оценивали мобильный эффект по динамике абсолютных величин лабораторных параметров от исходного уровня; нормализующее действие - по достижению средних значений показателей нормативного уровня, а также по частотному и результирующему частотному анализам; вариации клинического статуса - по выбранным критериям; интегральные процессы в лабораторной сфере - по количеству сильных корреляционных связей ключевых тестов иммунологических расстройств, позитивному совпадению составляющих ФРИСис, ФРИСит, ФМИ, ФМИсоб в интерпретации А.М.Земскова и соавт. (2010).

Результаты и их обсуждение

У больных с ГИМТ до лечения регистрировалась супрессия Т-звена иммунитета по 3-м параметрам из 5,

накопление цитотоксических натуральных киллеров, дисбаланс гуморальных защитных реакций на фоне накопления маркеров аутоиммунных осложнений и токсикоза, минимальные изменения фагоцитарных показателей, стимуляция уровня провоспалительных цитокинов, в сочетании с повышенной готовностью лимфоцитов к апоптозу.

Итоги оценки эффективности дифференцированного лечения ГИМТ представлены в таблице 3.

Из данных таблицы 3 следует, что наибольший мобильный эффект обусловила комбинация базового лечения ГИМТ с иммунофаном, габриглобином, цыганом, несколько менее активным оказался синтетический тимомиметик иммунофан, далее габриглобин. Наибольшая нормализация была достигнута при использовании антиоксиданта и метаболита цыгана.

Таблица 3

Рейтинг эффективности дифференцированной иммунотерапии ГИМТ в рангах

Лечение	Моб.эф	Норм.эф.			Соб.эф	Кор. связи	ФРИС ФМИ	ФРИСис ФРИСит	ФМИ ФМИсоб.	Клин эф.	Сумма рангов
		А	В	С							
Тр.л	5	4	5	5	5	4	1	2	3	4	38
+ имф.	2	2	3	3	1	2	1	2	3	2	21
+ габр.	3	1	4	4	3	2	1	1	2	2	23
+ цыг.	4	3	1	1	4	3	1	3	2	3	25
+ ком.	1	2	2	2	2	1	1	2	1	1	14

Примечание: моб., норм, соб. клин. эф. – мобильный, нормализующий, «собственный», клинический эффекты; А – по динамике средних значений показателей, В, С – по частотному, результирующему частотному анализам, Тр. л – традиционное лечение, имф. – иммунофан, габр. – габриглобин, цыг. – цыган, ФРИС ис, ит, соб. – формула расстройств иммунной системы исходная, итоговая, «собственная».

Таблица 4

Рейтинг эффективности дифференцированной иммунотерапии глубокой пиодермии в рангах

Лечение	Моб. эф.	Норм. эф.			Соб. эф.	ФРИС ФМИ	ФРИСис ФРИСит	Сумма
		А	В	С				
Тр.л	4	4	3	3	5	2	1	18
+стаф.ан.	4	3	3	3	3	2	2	17
+гглоб.	3	3	4	2	4	2	2	16
+стаф.ан +гглоб..	2	2	2	1	1	2	2	10
+стаф.ан. +гглоб. +пол.	1	1	1	1	2	2	1	8

Примечание: моб., норм, соб. клин. эф. – мобильный, нормализующий, «собственный», клинический эффекты; А – по динамике средних значений показателей, В, С – по частотному, результирующему частотному анализам, тр.л – традиционное лечение, стаф.ан. – стафилококковый анатоксин, гглоб. – донорский гаммаглобулин, пол. – полиоксидоний, ФРИС ис, ит, соб – формула расстройств иммунной системы исходная, итоговая, «собственная».

Качественное действие препаратов, выявленное при сопоставлении состава ключевых формул мишеней иммунных расстройств и их коррекции оказалось примерно одинаковым во всех случаях. Достижение излечения оказалось наивысшим при сочетании базового лечения с тремя модуляторами.

Рейтинг снижающейся эффективности изученных вариантов модуляции оказался следующим: базовое лечение + три модулятора; тоже + имунофан, + габриглобин, + цыгапан.

При глубокой пиодермии определяется лейкоцитоз, накопление незрелых и зрелых гранулоцитов, супрессия клеточного иммунитета; накопление в сыворотке крови иммунных глобулинов основных классов, циркулирующих иммунных комплексов; подавление поглотительной и метаболической способности фагоцитов, интактная реакция провоспалительных цитокинов.

Данные таблицы 4 подтверждают преимущество комбинации традиционного лечения ГП со стафилококковым анатоксином, донорским гаммаглобулином и модулятором полиоксидонием т. е. проведение

активно-пассивной адьювантной иммунотерапии. На втором месте по активности расположилось сочетание анатоксина с сывороточным препаратом, на третьем – введение гаммаглобулина, на четвертом – антигенного стимула.

Осложнение глубокой пиодермии кожной экземой видоизменило характер иммунологических расстройств у пациентов. У них отмечалась выраженная стимуляция образования провоспалительного ИЛ-8 в сочетании с избытком ЦИК и подавлением резервной метаболической способности нейтрофилов периферической крови.

Базовая терапия мало изменила выраженность иммунопатологии. Дополнительное назначение больным диуцифона активизировало белый кровяной росток и Т-звено иммунитета; даларгина – обусловило накопление количества В-клеток, иммунных глобулинов класса А, противовоспалительного ИЛ-4; полиоксидония – содержание фагоцитов, Т-супрессоров на фоне эозинопении.

Предельная нормализация иммунологической реактивности была достигнута при использовании

Таблица 5

Рейтинг эффективности дифференцированной иммунотерапии комплексного воспалительного заболевания репродуктивных органов женщин в рангах

Лечение	Моб. эф.	Норм. эф.			Соб. эф.	ФРИС ФМИ	ФРИСис ФРИСит	ФМИ ФМИсоб.	ФРИСис ФМИ	Сумма
		А	В	С						
Тр.л	5	4	3	5	4	5	2	3	2	33
+леак.	2	3	3	3	2	2	2	2	1	20
+дал.	3	4	4	4	1	4	1	2	2	25
+лик.	4	1	2	2	3	2	1	1	1	17
+ком.	1	2	1	1	3	1	2	2	2	15

Примечание: моб., норм, соб. клин. эф. – мобильный, нормализующий, «собственный», клинический эффекты; А – по динамике средних значений показателей, В, С – по частотному, результирующему частотному анализам, Тр. л – традиционное лечение, леак. – леакадин, дал. – даларгин, лик. – ликопад, ФРИС ис, ит, соб – формула расстройств иммунной системы исходная, итоговая, «собственная».

трехкомпонентной иммунотерапии, далее диуцифона, даларгина.

При обострении хронического сальпингофорита в сочетании с кольпитом и вагинитом у женщин наблюдались: лейкоцитоз, лимфопения, избыточное содержание маркеров воспаления и аллергизации (сегментоядерных клеток, эозинофилов, моноцитов), а также недостаточность уровня общих Т-клеток, их регуляторной субпопуляции Т-хелперов, увеличение уровня цитотоксичных натуральных киллеров, В-клеток, Ig M, Ig G, ЦИК, молекул средней массы, ИЛ-6, 8, в сочетании с уменьшением фагоцитарного числа, спонтанного и активированного тестов с нитросиним тетразолием.

Для подготовки пациенток к оперативному вмешательству была осуществлена предварительная модуляция иммунологической реактивности леакадином, даларгином, ликопидом, их комбинацией.

Установлено, предельное достижение мобильного и нормализующего действия по частотному анализу, а также позитивного совпадения вариаций слагаемых ФРИС и ФМИ после использования комбинации трех модуляторов (табл. 4). Ликопид преимущественно способствовал позитивным изменениям состава ФРИСис, ФРИСит, ФМИ. Леакадни – ФРИСис и ФМИ. В целом наивысшая активность была показана при дополнительном назначении трех иммунокорректоров,

снижение эффективности комплексного лечения - при монокоррекции ликопидом, даларгином, леакадином.

Таким образом, формирование гнойно-воспалительного патологического процесса у больных является активным фактором ослабления антиинфекционной резистентности, что подразумевает обоснование дополнительного назначения профильных иммунотропных лекарственных средств.

Выводы

1. Гнойно-воспалительные заболевания формируют у больных типовые изменения иммунологической реактивности, имеющие определенное диагностическое значение.

2. Проведение базового лечения (хирургического, вспомогательного терапевтического) усугубляет иммунологические расстройства, формируя базу для хронизации патологического процесса, развития вторичных осложнений.

3. Дополнительное назначение больным иммунокорректоров обуславливает дифференцированное по выраженности и качеству действие на показатели иммунной системы.

4. Реализация комбинированной иммуномодуляции больным с различными гнойно-воспалительными заболеваниями обуславливает определенное преимущество перед монокоррекцией.

Список литературы

1. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология. М: ГЭОТАР-Медиа 2008; 319.
2. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В., Куприна Н.П. Фенотипическая модификация иммунологической реактивности. Москва 2010; 350.

Поступила 09.06.2010 г.

Информация об авторах

1. Земсков Михаил Андреевич – к.м.н., советник по здравоохранению председателя Воронежской областной думы; e-mail: root@onioni.ru
2. Хорошилов Андрей Алексеевич – заведующий отделением городского кожно-венерологического диспансера, г. Липецк; e-mail: root@onioni.ru
3. Ильина Екатерина Алексеевна – врач-акушер-гинеколог Семилукской центральной районной больницы; e-mail: root@onioni.ru
4. Домнич Ольга Алексеевна – врач дерматовенеролог Воронежского областного кожно-венерологического диспансера; e-mail: root@onioni.ru