

УДК 616.9-08

## ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАДИЦИОННОГО КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ И ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

© 2022 г. В. М. Земсков<sup>1</sup> \*, А. М. Земсков<sup>2</sup>, А. А. Барсуков<sup>1</sup>,  
М. Н. Козлова<sup>1</sup>, В. А. Земскова<sup>2</sup>, Н. С. Шишкина<sup>1</sup>, В. С. Демидова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского, Москва, Россия

<sup>2</sup>Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

\*e-mail: arturrego@yandex.ru

Поступила в редакцию 11.04.2022 г.

После доработки 06.06.2022 г.

Принята к публикации 06.06.2022 г.

Использованы инновационные технологии для интегральной сопоставительной оценки результатов традиционного обследования больных с отдельными нозоформами неспецифических воспалительных заболеваний легких (НВЗЛ) и гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ). Исследованы изменения клинко-лабораторного статуса в целом, установлено повышение общей эффективности лечения за счет нуклеината натрия и галавита, определены “собственные” эффекты модуляторов, независимые от традиционной терапии. С помощью современных методов у пациентов оценены типовые гематологические, иммунные, бактериологические и клинические параметры.

*Ключевые слова:* неспецифические воспалительные заболевания легких, гнойно-воспалительные заболевания, нуклеинат натрия, галавит

DOI: 10.31857/S0042132422060114

### ВВЕДЕНИЕ

Очередной виток развития клинической иммунологии от изучения антиинфекционной резистентности до “новой” иммунологии и клинической иммунологии в современном понимании (Петров, 1987; Медицинская..., 2012; Хаитов и др., 2010) привел к формулированию ряда утверждений этой медико-биологической дисциплины, к которым относятся постулаты: об индукции иммунных расстройств при широком спектре заболеваний; о необходимости их коррекции для достижения выздоровления или ремиссии; о наличии стабильных мишеней действия у модулирующих препаратов (Земсков и др., 1999; Новиков, Новиков, 2009; Иммунотерапия, 2011; Энциклопедия иммунологии, 2013). Однако в последние годы появились некоторые феномены, не вписывающиеся в классические представления клинических иммунологов.

Традиционное клинко-лабораторное обследование пациентов позволяет не только сопоставить результаты при различных заболеваниях, но также отследить в ходе терапии изменения обще-

го статуса; удостовериться в повышении эффективности лечения за счет применения модуляторов нуклеината натрия и галавита; определить собственный эффект модуляторов, независимый от традиционных схем лечения.

В качестве клинических моделей были избраны:

1) неспецифические воспалительные заболевания легких (НВЗЛ): смешанная (сБА), экзогенная (экБА), эндогенная (энБА) бронхиальная астма;

2) хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);

3) сБА + ХОБЛ и сБА + аллергический дерматит (АД);

4) гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ): глубокая пиодермия (ГП), обострение хронического пиелонефрита (ОХПН), обострение хронического сальпингоофорита (ОХСО), гнойная инфекция мягких тканей (ГИМТ), ГИМТ + АД и ГИМТ + истинная экзема (ИЭ).

Клинический диагноз заболеваний верифицирован согласно существующим стандартам. Результаты обследования 30 здоровых лиц служили референсными данными.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось более 400 больных, страдающих выше приведенными заболеваниями, разделенных на 24 группы, репрезентативные по количеству, рандомизированные по полу, возрасту, тяжести болезни и др., по 17–19 человек в каждой, получающих традиционное лечение или его комбинацию с модуляторами, при НВЗЛ – с нуклеином натрия (НН), при ГИМТ – с НН, при ГВЗ – с галавитом. До и после комплексной терапии у всех исследуемых пациентов традиционными методами определяли гематологические показатели – уровни лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов, моноцитов, СОЭ и др. Содержимое популяций и субпопуляций лимфоцитов и фагоцитарную способность нейтрофилов оценивали на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter); кислородзависимый метаболизм нейтрофилов – с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия, содержание циркулирующих иммунных комплексов – спектрофотометрическим методом, сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G и цитокинов – турбидиметрическим и иммуноферментным методами. При НВЗЛ и ГВЗ также учитывали (дифференцированные для каждой нозоформы) клинические, а у страдающих ГИМТ еще и бактериологические параметры по высеваемости микрофлоры из диагностического материала.

Достоверность отличий отдельных параметров клинико-лабораторного статуса от заданного уровня определяли с использованием статистических критериев Стьюдента или Уилкоксона–Манна–Уитни. Интегральную оценку вариаций показателей в целом осуществляли ранговым методом с учетом количества критично измененных показателей у больных в группе по следующей шкале: 0–33% – несущественные недостоверные отличия (3 ранг), 34–66% – средние достоверные (2 ранг), >66% – значительные достоверные (1 ранг) с трактовкой: чем меньше сумма рангов, тем выше отличия. Для оценки собственного клинико-лабораторного эффекта вариантов терапии, независимого от традиционного лечения, использовали ФМИсоб (формула собственного эффекта модулятора иммунитета):

$$\left( \frac{P_{UC} - P_T}{P_{UC}} \right) \left( \frac{P_{UC} - P_M}{P_{UC}} \right) \times 100,$$

где  $P_{UC}$  – значение параметра в абсолютных величинах до начала лечения,  $P_T$  – то же после традиционной терапии,  $P_M$  – то же после традиционного лечения в сочетании с иммуномодулятором с аналогичной трактовкой результатов.

Коэффициент диагностической ценности ( $K_j$ ) определяется по формуле (Горелик, Скрипкин, 1977):

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

где  $\delta_1$  и  $\delta_2$  – средние квадратичные отклонения,  $M_1$  и  $M_2$  – средние арифметические величины показателей.

$K_j$  позволяет рассчитать формулу расстройств иммунной системы (ФРИС), определяя 3 ключевых параметра по их динамике от уровня нормы и дисперсии с указанием вектора (“+” – повышение, “–” – подавление) и степени (1–2–3) изменений (Земсков и др., 1999; Энциклопедия иммунологии, 2013). Чем меньше величина  $K_j$ , тем в большей степени данный показатель отличается от заданного уровня. При выстраивании параметров по порядку, согласно величинам коэффициента диагностической ценности, определяется рейтинг выраженности отличий или эффективности воздействий.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе достоверной динамики лабораторных показателей от уровня нормы у пациентов, страдающих шестью видами НВЗЛ, установлены типовые изменения, характерные для всей группы заболеваний и специфические особенности иммунопатологии, привязанные к отдельным нозоформам. Общим в стадии обострения НВЗЛ было снижение уровня Т-лимфоцитов, Т-хелперов, увеличение естественных киллеров (НК-клеток), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), молекул средней массы (МСМ), провоспалительных ИЛ-6, -8, подавление поглотительной способности фагоцитов, лейкоцитоз, накопление гранулоцитов, моноцитов, сиаловых кислот и гексоз. Вариации остальных параметров оказались разнонаправленными.

В количественном плане наиболее выраженным было изменение гематологических маркеров воспаления при экБА, сБА + ХОБЛ, сБА + АД, а при сБА, энБА, сБА + ХОБЛ, сБА + АД – иммунных показателей. При оценке частоты клинических симптомов заболеваний, которые практически не различались при всех нозоформах НВЗЛ, учитывались: общее самочувствие, приступы удушья, одышка, кашель, хрипы в легких. Каких-либо особенностей у пациентов из разных групп не наблюдалось. В результате интегральной оценки наибольшие количественные изменения клинико-лабораторного статуса регистрировались у больных с сБА, осложненной ХОБЛ (3/1) или АД (3/1). Далее шли три варианта бронхиальной астмы – сБА (4/II), экБА (4/II) и энБА (4/II). Наконец, менее существенными оказались вариации параметров при ХОБЛ (5/III) (табл. 1).

Качественный анализ диагностических иммунных маркеров при отдельных нозоформах НВЗЛ

**Таблица 1.** Особенности клинико-лабораторного статуса у больных НВЗЛ до лечения

Нозо-формы	Показатели			Сумма рангов/ выраженность отличий	ФРИС
	гематологические	иммунные	клинические		
сБА	46/2	74/1	100/1	4/II	$L_2^+CD4_2^-CD3_2^-$
экБА	69/1	63/2	100/1	4/II	$L\phi_2^-CD8_2^-CD4_2^-$
энБА	46/2	79/1	100/1	4/II	$ПЯ_3^+CD3_2^-HCTcp_2^+$
ХОБЛ	38/2	63/2	100/1	5/III	$CD3_2^-MCM_3^+CD8_2^+$
сБА + ХОБЛ	77/1	74/1	100/1	3/I	$CD8_2^+IgM_2^+ЦИК_2^+$
сБА + АД	67/1	68/1	100/1	3/I	$ИЛ4_3^+ФЧ_3^+IgA_2^-$

Примечание: числитель – процент достоверно измененных показателей, знаменатель – ранг; I–II–III – уровни отличий показателя: максимальный (I), средний (II), минимальный (III); Л – лейкоциты, Лф – лимфоциты, ПЯ – палочко-ядерные нейтрофилы, HCTcp – спонтанный тест восстановления нитросинего тетразолия, ФЧ – фагоцитарное число. Здесь и в табл. 2 и 3. Остальные обозначения в тексте.

**Таблица 2.** Собственный независимый от традиционного лечения клинико-лабораторный эффект модулятора нуклеината натрия при НВЗЛ

Нозо-формы	Показатели			Сумма рангов/эффективность	ФМИсоб
	гематологические	иммунные	клинические		
сБА	15/3	29/3	40/2	8/II	$CD3_3^+CD19_3^+IgA_2^-$
экБА	15/3	45/2	60/2	7/I	$L\phi_3^+HCTak_3^+CD4_3^+$
энБА	8/3	37/2	40/2	7/II	$CD4_3^+ФЧ_3^+IgA_2^-$
ХОБЛ	39/2	32/3	40/2	7/I	$IgA_3^-CD19_3^+CD3_3^+$
сБА + ХОБЛ	15/3	32/3	20/3	9/III	$L_3^-CD3_3^+ИЛ6_2^-$
сБА + АД	8/3	32/3	20/3	9/III	$ИЛ4_3^+ФЧ_3^+IgA_2^-$

показал, что при смешанной бронхиальной астме преимущественными были лейкоцитоз, снижение количества Т-клеток и Т-хелперов, при экзогенной бронхиальной астме – лимфопения с уменьшением уровня регуляторных субпопуляций лимфоцитов, а при эндогенной бронхиальной астме отмечалось накопление незрелых гранулоцитов (ПЯ-нейтрофилов) на фоне супрессии Т-клеток и активации кислородного метаболизма нейтрофилов. При хронической обструктивной болезни легких отмечался дефицит общих Т-лимфоцитов в сочетании с избытком МСМ и Т-цитотоксических лимфоцитов. В то же время при ассоциации смешанной бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких произошла активация иммунного статуса по киллерным цитотоксическим Т-лимфоцитам, IgM и ЦИК, а при смешанной бронхиальной астме с аллергическим дерматитом – гиперпродукция ИЛ-4, стимуляция фагоцитарного числа на фоне гипои иммуно-

глобулинемии А. Складывается впечатление, что при комбинированной иммунопатологии у больных наблюдается излишняя мобилизация иммунной реактивности, а в остальных случаях – ее супрессия или дисбаланс.

Для оценки клинико-лабораторной эффективности, как упоминалось выше, анализировалась собственная активность модулятора нуклеината натрия, независимая от традиционного лечения НВЗЛ. В табл. 2 представлена ее количественная и качественная компонента.

Действие НН определяет значимое увеличение гематологических маркеров, в сравнении с исходным уровнем, у пациентов с ХОБЛ (39/2), а также экБА (15/3), сБА + ХОБЛ (15/3) и сБА (15/3). По иммунным показателям подобные изменения отмечены при экБА (45/2), энБА (37/2), сБА + ХОБЛ (32/3), сБА + АД (32/3) и ХОБЛ (32/3).

Клиническая эффективность иммунотерапии НН также оказалась максимально высокой при

**Таблица 3.** Особенности иммунологического статуса у больных ГВЗ до лечения

Нозо-формы	Показатели		Сумма рангов/выраженность отличий	ФРИС
	гематологические	иммунологические		
ГП	100/1	58/2	3/II	$L_2^+CD4_2^-CD3_2^-$
ОХПН	100/1	75/1	2/I	$L\phi_2^-CD8_2^-CD4_2^-$
ОХСО	100/1	67/1	2/I	$ПЯ_3^+CD3_2^-HCT_{сп_2}^+$
ГИМТ	100/1	54/2	3/II	$CD3_2^-MCM_3^+CD8_2^+$
ГИМТ + АД	100/1	67/1	2/I	$CD8_2^+IgM_2^+ЦИК_2^+$
ГИМТ + ИЭ	100/1	58/2	3/II	$ИЛ_3^+ФЧ_3^+IgA_2^-$

экБА (60/2), сБА (40/2), энБА (40/2) и ХОБЛ (40/2). В итоге была выявлена определенная последовательность по степени выраженности общего ответа (по всем клинико-лабораторным параметрам) на иммунокоррекцию: сБА + ХОБЛ, сБА + АД → сБА, энБА → ХОБЛ, экБА.

Основными мишенями НН в лимфоидной системе оказались: при сБА – Т- и В-клетки и IgA; при экБА – лимфоциты, активированный кислородный метаболизм фагоцитов, Т-хелперы; при энБА – Т-хелперы, поглотительная функция лейкоцитов и IgA; при ХОБЛ – В- и Т-лимфоциты и IgA. Важно отметить, что при сБА + ХОБЛ ответом на действие препарата явилось изменение количества лейкоцитов, Т-лимфоцитов и провоспалительного ИЛ-6, тогда как при сБА + АД у больных ответ был выражен повышением фагоцитарного числа, уровня провоспалительного ИЛ-4 и снижением уровня IgA.

Эти данные свидетельствуют о способности НН при разных видах НВЗЛ или их комбинаций полностью или существенно менять состав ключевых мишеней влияния на иммунную систему независимо от традиционного лечения. В результате в спектре действия НН оказались Т- и В-лимфоциты, их регуляторные субпопуляции, иммуноглобулины класса А, про- и противовоспалительные интерлейкины и поглотительная и кислородиндуцирующая способность нейтрофилов.

Поскольку при обследовании пациентов с шестью нозоформами ГВЗ стандартной была лишь панель гематологических и иммунных показателей, только по этим маркерам и проводилась интегральная количественная и качественная оценка лабораторного статуса в стадии обострения заболеваний (табл. 3).

Качественная оценка выявила общую (типовую, стандартную) реакцию рутинных гематологических маркеров на воспаление у больных с ГВЗ – у всех больных отмечался лейкоцитоз, нейтрофилез, эозинофилез, моноцитоз, лимфопения, а также ускоренная СОЭ. Количественные расче-

ты показали одинаково высокий уровень изменений параметров при всех формах гнойно-воспалительной патологии. Таким образом, рутинная гемограмма в силу своей неспецифичности тестирует только воспаление, но не имеет диагностического значения при конкретных нозоформах ГВЗ. У больных регистрировались и стереотипные реакции иммунной системы (в большинстве случаев – в сумме по 14 параметрам): с отрицательной динамикой уровня Т-клеток, Т-хелперов и IgA и с положительной – ЦИК, МСМ, IgM, цитотоксических Т-лимфоцитов, палочко-ядерных нейтрофилов, фагоцитарного показателя, спонтанного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов, противовоспалительного ИЛ-4, а также и провоспалительных ИЛ-6, -7, -8 (в таблице не показано).

Напомним, что у пациентов с НВЗЛ (с более сходным патогенезом) таких маркеров было 13.

Степень выраженности иммунопатологии различалась в разных группах и максимально выражена у пациентов с ОХПН (75/1), ГИМТ + АД (67/1) и ОХСО (67/1). Итоговое распределение нозоформ ГВЗ по выраженности отличий иммуно-лабораторных показателей от нормативного (реперного) уровня здоровых людей позволило выстроить следующий снижающийся рейтинг: ОХПН, ГИМТ + АД, ОХСО (2/1) → ГИМТ + ИЭ, ГП, ГИМТ (3/II).

Для выявления собственного клинико-лабораторного эффекта модулятора галавита проанализированы и стандартные для всех нозоформ ГВЗ иммуногематологические показатели, и специфические для каждого вида заболеваний бактериологические и клинические параметры. Поскольку действие каждого варианта лечения гнойно-воспалительного процесса на вышеперечисленные параметры математически элиминировалось (что означает устранение математическими методами эффекта традиционного лечения из комплексного лечения – традиционного в сочетании с иммуномодулятором), мы сочли возможным сопоставлять эти данные у больных из

**Таблица 4.** Собственный клинико-лабораторный эффект модулятора галавита при ГВЗ

Нозо- формы	Показатели				Сумма рангов/эффект	ФМИсоб
	гематологические	иммунные	бактериологические	клинические		
ГП	0/3	33/2	0/3	0/3	11/III	$\text{ФНО}_3^- \text{CDFas}_3^- \text{IgM}_2^+$
ОХПН	17/3	38/2	0/3	67/1	9/II	$\text{ФП}_3^+ \text{НСТсп}_3^+ \text{IgG}_3^-$
ОХСО	0/3	50/2	17/3	67/1	9/II	$\text{НКТ}_3^+ \text{ЦИК}_3^- \text{IgM}_3^-$
ГИМТ	33/2	29/3	67/1	75/1	7/I	$\text{ФЧ}_2^+ \text{НСТсп}_2^+ \text{Tак}_2^+$
ГИМТ + АД	50/2	21/3	33/2	25/3	10/III	$\text{Tц}_2^+ \text{МСМ}_2^- \text{ИЛ}_4^+$
ГИМТ + ИЭ	33/2	25/3	33/2	50/2	9/II	$\text{НСТак}_3^+ \text{ИЛ}_3^+ \text{CD11b}_2^+$

Примечание: ФНО – фактор некроза опухоли, CDFas – лимфоциты с экспрессией антигена апоптоза (FAS/APO-1), CD11b – лимфоциты с экспрессией молекул интегрина, Тц – киллерные цитотоксические Т-лимфоциты, НКТ – естественные киллеры тимусные, остальные обозначения см. выше.

различных групп, хотя и с определенной долей условности (табл. 4).

Как следует из данных табл. 4, галавит обусловил умеренное (среднее) действие на гематологические маркеры воспаления как у больных с ГИМТ (33/2), так и с ГИМТ, осложненной аллергическим дерматитом (50/2) или истинной экземой (33/2).

Средний эффект коррекции иммунных маркеров был установлен при обострении воспаления придатков матки (50/2), почек (38/2), глубокой пиодермии (33/2) и несущественный при ГИМТ (29/3), ГИМТ + ИЭ (25/3), ГИМТ + АД (21/3).

Безусловное преимущество по нормализации бактериологических показателей было показано при ГИМТ (67/1) и несколько меньше при ГИМТ + АД (33/2) и ГИМТ + ИЭ (33/2).

Максимальный клинический эффект был достигнут у больных с ГИМТ (75/1), ОХСО (67/1), ОХПН (67/1); минимальный – при ГП (0/3).

Таким образом, наивысший итоговый уровень коррекции изученных клинико-лабораторных показателей под влиянием галавита наблюдался при ГИМТ (7/1), далее практически равнозначно при ГИМТ + ИЭ (9/II), ОХСО (9/II), ОХПН (9/9/II). Фактически отсутствие эффективности коррекции отмечалось при ГИМТ + АД (10/III) и ГП (11/9/III).

Отдельный интерес представляло изучение распределения собственного действия модулятора галавита, независимого от базового лечения, на иммунные показатели больных с различными нозоформами ГВЗ. Так, у страдающих ГП регистрировалось преимущественное снижение концентрации провоспалительного ФНО, лимфоцитов с экспрессией антигена апоптоза (FAS/APO-1) и повышение уровня IgM. Тот же эффект отмечен при ОХПН (активация фагоцитоза с гипои иммуноглобулинемией G), при ОХСО

(повышение тимусзависимых НК на фоне падения уровня ЦИК и IgM), при ГИМТ (потенцирование поглотительной и метаболической функции фагоцитов и увеличение числа Т-активных клеток), при ГИМТ + АД (накопление цитотоксических Т-лимфоцитов в сочетании с уменьшением содержания индукторов токсиколиза МСМ и увеличением числа ИЛ-4), при ГИМТ + ИЭ (активация кислородного метаболизма фагоцитов, противовоспалительного ИЛ-4, повышение содержания лимфоцитов с экспрессией молекул интегрина CD11b).

Таким образом, при использовании синтетического модулятора галавита на клинической модели ГВЗ принципиально воспроизведен феномен модификации действия препарата под влиянием клинических особенностей патологического процесса.

## ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А сейчас подробно разберем наши ранее выполненные исследования (очень высокий иммунотропный эффект в данном случае не приводится), в которых главное внимание было уделено следующим показателям: микробиологическим характеристикам гнойных очагов, которые хирургически санировались; развитию грануляционного заживления ран; продолжительности лихорадочного периода; периоду госпитализации пациентов (Земсков и др., 1994).

В исследованиях принимали участие пациенты с гнойной инфекцией мягких тканей, которые, кроме хирургического местного лечения гнойных очагов, получали противовоспалительные и антибактериальные препараты, общеукрепляющую терапию, по показаниям дезинтоксикационные средства и различные физиотерапевтические процедуры. Пациенты в группе лечения иммуно-

модулятором, кроме описанной традиционной терапии, получали НН по 1.5 г в сут на протяжении 12 дней.

У пациентов, не получающих иммуномодулятор, из гноя очагов у  $72.7 \pm 5.8\%$  в исходный период высевался *Staphylococcus aureus*, чувствительный к 4–5 антибиотикам второго поколения; у  $9 \pm 3.7\%$  выявлялась *E. coli* с чувствительностью к трем антибиотикам; у  $4.5 \pm 2.7\%$  обнаруживались микробные ассоциации, вообще нечувствительные к антибиотикам; у  $2 \pm 0.1\%$  пациентов выделялись условно патогенные микробы, чувствительные к  $2 \pm 0.2\%$  антибиотиков; у  $4.5 \pm 2.7\%$  — микроорганизмы вообще не выявлялись. После проведения традиционной терапии обнаружение в ране *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, микробных ассоциаций, нечувствительных к антибиотикам, ассоциаций условно патогенной флоры и стерильные посевы составили соответственно  $60.7 \pm 6.4$ ,  $7 \pm 3.8$ ,  $14 \pm 4.2$ ,  $7 \pm 3.2$  и  $6 \pm 0.6\%$ . То есть изменения показателей были недостоверны ( $p > 0.05$ ). Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам снизилась до 2–3 наименований из 12–14 препаратов, что позволяет это расценивать как неблагоприятный признак.

Совершенно иные результаты были получены у пациентов, получающих лечение в комбинации с НН. Так, в исходный период *Staphylococcus aureus* выявлялся у  $90.5 \pm 4.1\%$  с чувствительностью к  $50 \pm 0.5\%$  антибиотиков второго поколения, а после лечения у  $46 \pm 7\%$  с чувствительностью уже к  $7 \pm 0.4\%$  антибиотиков ( $p > 0.05$ ). Полностью исчезли из ран микробные ассоциации *E. coli*. По условно патогенным микроорганизмам различия не получено. При этом рост патогенной флоры в исходный период составил  $38 \pm 6.6\%$ , а после лечения НН —  $0.0 \pm 0.0\%$  ( $p < 0.05$ ). Применение НН обусловило сокращение лихорадочного периода до  $4.5 \pm 0.4$  дней, в сравнении с пациентами, не получавшими НН —  $5.9 \pm 0.6$  дней.

У пациентов, получающих только традиционное лечение, появление грануляций начиналось с 3-го дня с максимумом на 6-е сут у  $32 \pm 5.6\%$  больных (в среднем на  $5.9 \pm 0.6$  день). В группе больных, получающих дополнительно НН, заживление также начиналось с 3-го дня, но с максимумом на 4-е сут у  $39 \pm 7.5\%$  больных (в среднем на  $4.1 \pm 0.4$  день,  $p < 0.05$ ). Иными словами, отмечалась интенсификация и ускорение процесса заживления ран под влиянием НН. Это способствовало укорочению общего периода госпитализации с удовлетворительным течением процесса с 15.1 сут у пациентов, получающих традиционную терапию, до 12 сут у пациентов, в лечении которых применяли НН. Госпитализация больных со среднетяжелым процессом, получающих НН, продолжалась 14.7 сут, а получающих только традиционную терапию — 16.8 сут. Продолжитель-

ность госпитализации пациентов с тяжелым процессом соответственно составила 34.2 и 40.9 сут.

Все представленные выше данные обосновывают применение НН при лечении гнойных инфекций мягких тканей. Каких-либо обострений или утяжелений патологического процесса нами не обнаружено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при сопоставлении данных рутинного клинико-лабораторного обследования более 400 больных, страдающих шестью нозоформами неспецифических воспалительных заболеваний легких и шестью вариантами гнойно-воспалительных заболеваний, подвергнутых традиционной терапии либо комплексному лечению, сочетающему традиционную терапию с модуляторами различного происхождения и механизма действия — нуклеинатом натрия или галавитом, установлены следующие закономерности и феномены.

У пациентов, сгруппированных по НВЗЛ и ГВЗ, индуцируются типовые, общие иммуно-лабораторные расстройства и специфические, диагностически значимые изменения сигнальных маркеров, объединенных в формулы расстройств иммунной системы (ФРИС). Интегральная оценка ранговым методом вариаций гематологических, иммунных, бактериологических, клинических показателей позволяет охарактеризовать выраженность их отличий от заданного уровня одним числом и выстроить рейтинг изменения параметров конкретных нозоформ, например, при НВЗЛ: сБА + ХОБЛ, сБА + АД → сБА, энБА, экБА → ХОБЛ; а при ГВЗ: ГИМТ+АД, ОХСО, ОХПН → ГИМТ + ИЭ, ГИМТ, ГП.

Нативный (нуклеинат натрия) и синтетический (галавит) иммуномодуляторы на клинических моделях НВЗЛ и ГВЗ обуславливают существенные комплексные изменения не только иммунных, но и рутинных гематологических, бактериологических и клинических показателей у больных.

Снижающийся рейтинг итоговой клинико-лабораторной ответственности отдельных нозоформ НВЗЛ на нуклеинат натрия оказался таким: экБА → ХОБЛ → сБА → энБА → сБА + ХОБЛ → сБА + АД → ХОБЛ. Ответ на галавит проранжирован следующим образом: ГИМТ → ОХПН → ОХСО → ГИМТ + ИЭ → ГИМТ + АД → ГП.

При определении собственного эффекта модуляторов (ФМИсоб), независимого от традиционного лечения, установлено, что особенности патогенеза могут существенно варьировать влияние препаратов на лимфоидную систему. В результате в спектре действия нуклеината натрия у больных с НВЗЛ значатся: Т- и В-клетки, их регуляторные субпопуляции, иммуноглобулины класса А, плотительная и кислород-индуцирующая способ-

ность нейтрофилов, про- и противовоспалительные интерлейкины; а для галавита при ГВЗ: Т-активные, Т-цитотоксические лимфоциты, естественные киллеры тимусзависимые, лимфоциты с экспрессией антигена апоптоза FAS/Apo-1 и экспрессией интегриновых молекул адгезии CD11b, иммуноглобулины классов М и G, молекулы средней массы, циркулирующие иммунные комплексы, поглотительная и кислород-индуцирующая функция нейтрофилов, про- и противовоспалительные интерлейкины, фактор некроза опухоли. Применение нуклеината натрия при гнойных инфекциях мягких тканей способствует очищению ран от микроорганизмов, повышая их антибиотикочувствительность, ускоряет образование грануляций в ранах и их заживление, сокращает лихорадочный период патологического процесса и период госпитализации.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнялась в рамках Программы плановых исследований НИР в Национальном исследовательском центре хирургии им. А.В. Вишневского (Москва) и в Воронежском государственном медицинском университете им. Н.Н. Бурденко.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам

институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. Разрешения от каждого из включенных в исследование участников и информированное добровольное согласие не требуются, поскольку пациенты подвергались исследованиям в плане оказания медицинской помощи, предусмотренной Минздравом России в условиях стационарного лечения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Горелик А.Л., Скрипкин В.А.* Построение систем распознавания. М.: Высшая школа, 1977. 222 с.
- Земсков А.М., Передерий В.Г., Земсков В.М., Бычкова Н.Г.* Иммунокорректирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение. Киев: Здоров'я, 1994. 229 с.
- Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В.* Клиническая иммунология. М: МИА, 1999. 603 с.
- Иммунотерапия. Руководство для врачей / Ред. Р.М. Хаитов, Р.И. Атауллаханов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 669 с.
- Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / Ред. А.А. Воробьев. М.: МИА, 2012. 704 с.
- Новиков Д.К., Новиков П.Д.* Клиническая иммунопатология. М.: Медицинская литература, 2009. 464 с.
- Петров Р.В.* Иммунология. М.: Медицина, 1987. 412 с.
- Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г.* Иммунология: норма и патология. М.: Медицина, 2010. 748 с.
- Энциклопедия иммунологии. В 5 томах / Ред. А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.А. Черешнев. М.: Триада-Х, 2013. 1970 с.

## Innovative Technologies in Interpreting the Results of Traditional Clinical and Laboratory Examination of Patients with Nonspecific Inflammatory Lung Diseases and Purulent Inflammatory Diseases

V. M. Zemskov<sup>a, \*</sup>, A. M. Zemskov<sup>b</sup>, A. A. Barsukov<sup>a</sup>,  
M. N. Kozlova<sup>a</sup>, V. A. Zemskova<sup>b</sup>, N. S. Shishkina<sup>a</sup>, and V. S. Demidova<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia*

<sup>b</sup>*Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia*

\**e-mail: arturrego@yandex.ru*

Analytical technologies were used for an integral comparative assessment of the results of a traditional examination of patients with individual nosological forms of non-specific inflammatory diseases of the lungs (NILD) and pyoinflammatory diseases (PID). The studies concerned changes in the clinical and laboratory status in general, an increase in the overall activity of treatment due to sodium nucleinate and galavit, and the determination of the "own" effect of modulators independent of traditional therapy. Using modern methods, typical hematological, immune, bacteriological and clinical parameters were assessed in patients.

**Keywords:** non-specific inflammatory diseases of the lungs, purulent-inflammatory diseases, sodium nucleinate, galavit