

На правах рукописи

Сарап Павел Владимирович

**ОПТИМИЗАЦИЯ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ
ПРИ УРГЕНТНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ
С УЧЕТОМ КЛАСТЕРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
ИММУННОЙ СИСТЕМЫ**

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2014

Работа выполнена в

Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный исследовательский институт клинической иммунологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ФГБУ НИИ Клинической иммунологии СО РАМН) г. Новосибирск

Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России), г. Красноярск

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор **Останин Александр Анатольевич**
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор **Винник Юрий Семенович**

Официальные оппоненты:

Савченко Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии

Долгих Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический диагностический центр», заведующая клинико-диагностической лабораторией

Ефимов Вадим Михайлович – доктор биологических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических систем

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2014 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.001.01 в ФГБУ «НИИ клинической иммунологии» СО РАМН по адресу: 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИ клинической иммунологии» СО РАМН

Автореферат разослан «___» _____ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук **Белгородцев Сергей Николаевич**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Ургентная хирургия остается областью медицины, где тяжесть состояния пациентов, агрессивность хирургической тактики и правильность решений, принимаемых в короткие сроки, являются главными факторами, определяющими успешность лечения. Ургентный характер патологии определяет высокую частоту развития инфекционных осложнений и, как следствие – неблагоприятных исходов заболеваний [Sartelli M. et al., 2013].

Воздействие на иммунную систему основных патогенетических факторов: воспаления, стресса, травмы, анестезиологического пособия, бактериальной инфекции и сепсиса у пациентов с ургентной хирургической патологией (УХП) взаимно усиливают негативные эффекты друг друга [Koerner P. et al., 2008; Fukazawa K., 2011; Lejeune F. J. et al., 2012]. Иммунологические механизмы являются неотъемлемой составляющей патогенеза послеоперационного периода. Медиаторы воспаления по принципу отрицательной обратной связи запускают синдром компенсаторного антивоспалительного ответа (CARs) [Menger M. D. et al., 2004; Fukazawa K., 2011; Neunaber C. et al., 2011] с развитием послеоперационной иммуносупрессии и осложнений. Недостаточность противовоспалительных влияний приводит к генерализации действия провоспалительных цитокинов, развитию медиаторной бури с последующим истощением про- и противовоспалительных механизмов и иммунологическим параличом [Cardinale F., 2011; Gentile L. F., 2012]. Течение этих процессов проявляется развитием клиники SIRS, присоединение сепсиса, септического шока и полиорганной недостаточности [Kimura F., 2010; Vollmar B., 2011].

Учитывая важнейшее участие иммунной системы в патогенетических механизмах, на современном этапе важнейшей задачей комплексного лечения пациентов с УХП является разработка методов терапии, ориентированных на коррекцию функционального состояния иммунной системы [Левченко А. С., 2006; Kawasaki T. et al., 2011; Gentile L. F. et al., 2012]. Становится очевидной необходимость разработки и внедрения технологий применения иммуномодуляторов у более тяжёлых категорий пациентов, в частности, для лечения хирургического сепсиса и полиорганной недостаточности [Neunaber C. et al., 2011; Vollmar B., 2011].

Несмотря на положительный опыт использования иммуотропных лекарственных средств (ИТЛС) [Зотин М. С., 2005; Касабулатов Н. М., 2006; Корженевский А. А., 2009; Боровкова Н. В., 2011], иммунокоррекция не применяется как неотъемлемый компонент комплексного лечения, поскольку применение иммуотропных препаратов с использованием традиционных подходов к назначению недостаточно эффективно [Брискин Б.С., 2004; Clerico M., 2008]. При стандартных показателях фармакодинамики исследователи отмечают нелинейные эффекты действия иммуномодуляторов [Hajto T., 2011]. Недостаточная предсказуемость результатов иммуотропной терапии является следствием сетевого принципа организации иммунных взаимодействий, который проявляется

перераспределением действия иммуотропных препаратов и их плейотропными эффектами [Хаитов Р. М., 2012; Хаитов Р. М. и др., 2012]. Эти особенности позволяют отнести иммунную систему к антиинтуитивным системам, реакция которых на внешние воздействия может быть непредсказуемой с точки зрения исследователя [Безручко Б. П. и др., 2010; Ryll A. et al., 2011]. Антиинтуитивный характер реакций определяет трудности информативной оценки состояния иммунной системы и выбора критериев для подбора иммуотропных препаратов.

Выбор эффективной иммуотропной терапии у пациентов с УХП можно сформулировать как проблему, решение которой требует принципиально новых подходов с привлечением методов анализа самоорганизующихся биологических систем [Волькенштейн М. В., 1986; De Freitas A. F., 2000].

Изучением принципов самоорганизации сложных адаптивных систем занимается синергетика [Малинецкий Г. Г., 2007; Лоскутов А. Ю., 2010; Красненко А. Н. и др., 2010]. Согласно положениям синергетики под влиянием внешних воздействий система элементов претерпевает адаптационные перестройки. Внутри массива составляющих систему элементов появляются области, в которых состояние элементов является оптимальным для компенсации действия внешних факторов [Лоскутов А. Ю., 2010; Marino A. A. et al., 2000]. Эти области принято называть «центрами кристаллизации» (рис. 1).

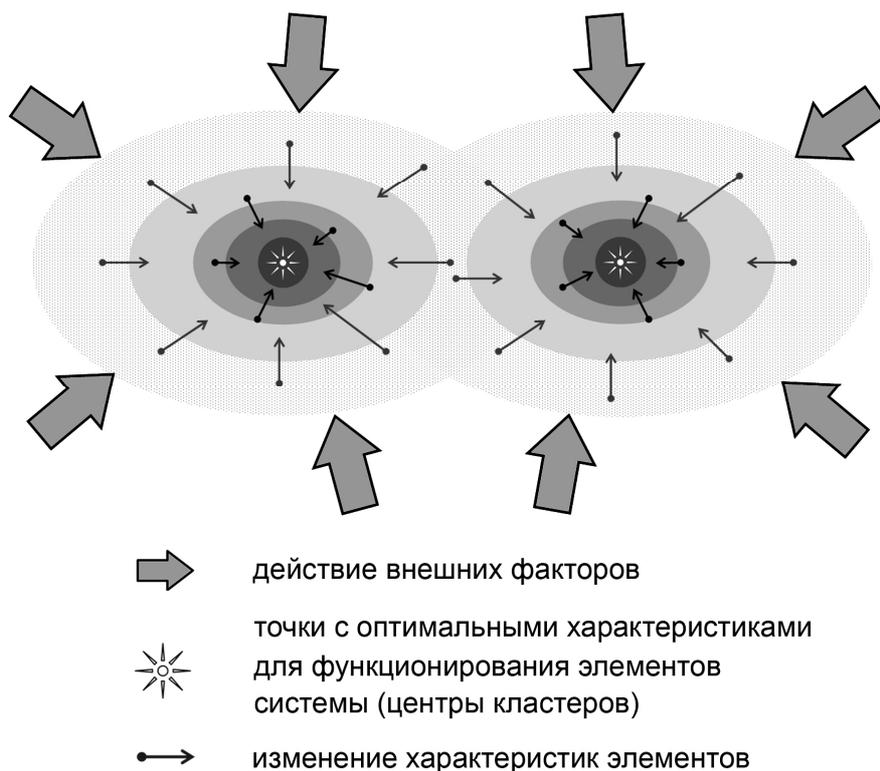


Рис. 1. Упрощенная схема образования кластеров

Стремление элементов системы принять выгодные характеристики приводит возникновению сгущений данных и формированию групп элементов со сходными характеристиками – кластеров – вблизи «центров кристаллизации» (рис. 1). При этом характеристики каждого элемента системы

тесно связаны с дистанцией от центра кластера (ДК) [Лоскутов А. Ю., 2010; Magino A. A. et al., 2000]. Эти положения согласуются с представлениями о стадийном характере организации иммунных реакций, важнейшим условием которого является резервирование элементов системы и функциональных связей [Kermarrec N. et al., 2005; Zhang X. et al., 2006; Whitacre J. M., 2012].

Опираясь на вышеизложенные факты, целесообразно рассматривать показатели иммунного статуса пациентов с учётом влияний внешних факторов и формирования стадий функциональной организации как проявления фундаментальных свойств биологических систем.

Исследование факторов, определяющих организацию иммунной системы, и выделение кластеров иммунного статуса являются качественно новыми критериями оценки состояния иммунной системы у пациентов с УХП. Показатели кластерной принадлежности и дистанции от центра кластера могут быть использованы в качестве предикторов для оценки состояния иммунной системы, мониторинга состояния пациентов и оценки прогнозов исхода заболевания, а также служить основой для выбора наиболее эффективных препаратов для иммунокоррекции.

Цель работы: С использованием методологии исследования сложных самоорганизующихся систем изучить кластерную организацию параметров иммунного статуса пациентов с УХП, и на этой основе разработать новые подходы для оценки тяжести состояния, мониторинга развития и прогноза исхода заболевания, а также оптимизировать выбор иммуотропных / антиоксидантных препаратов для повышения эффективности комплексного лечения пациентов с УХП.

Задачи исследования:

1. Исследовать и оценить действие факторов, определяющих структурно-функциональную организацию иммунной системы у пациентов с УХП.
2. Выделить кластеры иммунного статуса с использованием показателей, информативно отражающих воздействие наиболее значимого внешнего фактора на иммунную систему пациентов.
3. Исследовать особенности системообразующих показателей и уровни адаптационных нагрузок в кластерах иммунного статуса, оценить взаимосвязи показателей иммунного статуса и клинических характеристик пациентов с величиной ДК.
4. Разработать способ оценки тяжести состояния пациентов, учитывающий показатели иммунного статуса и кластерной организации иммунной системы, позволяющий объективно оценивать эффективность иммуотропной терапии в различные сроки стационарного лечения, и оценить его чувствительность и специфичность.
5. Изучить взаимосвязь между характеристиками иммунного статуса пациентов и эффективностью иммуотропной терапии. Разработать способ индивидуального подбора иммуотропных препаратов с учётом кластерной организации иммунного статуса.

6. Оценить эффективность индивидуального подбора иммуностропных препаратов с учётом продолжительности стационарного лечения, количества оперативных вмешательств, показателей летальности и выживаемости пациентов с УХП.

Научная новизна

Впервые для изучения иммунного статуса у пациентов с УХП применены принципы исследования открытых самоорганизующихся систем. Впервые научно обосновано, что под действием внешних факторов иммунная система образует упорядоченные функциональные структуры – кластеры иммунного статуса.

Впервые показано, что кластеры различаются по уровню нагрузок на адаптационные процессы. Впервые выделены и описаны критические условия декомпенсации адаптационных процессов в кластерах иммунного статуса у пациентов с УХП.

Впервые доказано, что выделенные шесть кластеров иммунного статуса имеют сходства структурно-функциональной организации. При этом каждый кластер обладает индивидуальными характеристиками системообразующих показателей, особенностями клинических и иммунологических характеристик пациентов. Впервые показано, что показатели состояния пациентов связаны с дистанцией от центра кластера.

Впервые характеристики кластерной организации иммунного статуса пациентов использованы для оценки тяжести состояния и прогноза исхода заболевания, а также для оценки эффективности иммуностропной терапии у пациентов с УХП.

Впервые характеристики кластерной организации иммунного статуса использованы в целях персонифицированной медицины при выборе иммуностропных препаратов и /или их сочетаний, наиболее эффективных для конкретного пациента.

Теоретическая значимость работы

Показана возможность использования фундаментальных знаний о самоорганизации сложных систем для использования в клинической иммунологии. Подтверждено объективное существование кластеров как функциональных структур, возникающих вследствие процессов адаптации к воздействию внешних факторов. Разработаны подходы для объективной оценки состояния пациентов в условиях нелинейной динамики иммунологических показателей.

Практическая значимость работы

Определены критерии оценки индивидуальной напряженности адаптационных нагрузок с использованием методик системного анализа, не требующие специализированных лабораторных методов исследования.

На основании результатов исследования разработан способ прогноза исхода заболевания с учётом кластерной организации иммунного статуса, позволяющий оценивать состояние пациентов в разные сроки лечения:

с момента раннего послеоперационного периода до момента выписки из стационара.

Выделены четыре типа иммуностропных лекарственных средств с учётом величины дистанции показателей пациента от центра кластера, что сделало возможным упрощенный подбор препаратов для иммунокоррекции.

Разработан способ индивидуального подбора иммунокорректоров, позволяющий выбрать наиболее эффективные препараты или их сочетания.

Применение в составе комплексного лечения иммуностропных лекарственных средств, назначенных с использованием разработанного способа подбора, способствовало: 1) снижению длительности стационарного лечения выздоровевших пациентов без перитонита на 4,60 суток по сравнению с контрольной группой и на 4,25 суток по сравнению с пациентами, получавшими ИТТ без учёта кластерной принадлежности; 2) снижению длительности стационарного лечения у выздоровевших пациентов с перитонитом лёгкой степени тяжести на 2,66 суток по сравнению с контрольной группой и на 0,45 суток по сравнению с пациентами, получавшими ИТТ без учёта кластерной принадлежности; увеличению выживаемости по сравнению с показателями пациентов контрольной группы в сроки от 1 до 14 суток стационарного лечения; 3) увеличению выживаемости пациентов с перитонитом средней степени тяжести по сравнению с показателями пациентов, не получавших ИТЛС и пациентов, получавших ИТТ без учёта кластерной принадлежности в сроки от 1 до 19 суток; 4) увеличению выживаемости пациентов с тяжёлым перитонитом при применении ИТТ в комплексном лечении вне зависимости от способов подбора иммуностропных препаратов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В ответ на повреждающее действие патогенетических факторов иммунная система пациентов с УХП образует упорядоченные функциональные структуры, которые проявляются в виде шести отдельных кластеров параметров иммунного статуса.

2. Кластеры иммунного статуса пациентов с УХП имеют сходства структурно-функциональной организации, но при этом различаются между собой по уровню нагрузок на адаптационные процессы, по структуре системообразующих показателей, а также клинико-иммунологическим характеристикам.

3. Использование кластерных характеристик (кластерная принадлежность, величина дистанции от центра кластера) при оценке параметров иммунного статуса пациентов с УХП позволяет оптимизировать существующие методы оценки тяжести состояния пациентов, мониторинга развития и прогноза исхода заболевания, а также повысить эффективность комплексного лечения УХП на основе персонифицированного подхода при выборе иммуностропных / антиоксидантных препаратов для иммунотерапии.

Апробация диссертации

Основные материалы исследования доложены и обсуждены на сессиях

Учёного совета ФГБУ НИИКИ СО РАМН (г. Новосибирск); II-ой Всероссийской конференции «Актуальные вопросы гнойно-септической хирургии» (г. Красноярск, 2005); Краевой научно-практической конференции «Актуальные вопросы современного лечения хирургических заболеваний» (г. Красноярск, 2009); российских конференциях «Дни иммунологии в Сибири» (г. Красноярск, 2009; г. Абакан, 2011); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины» (г. Абакан, 2012), VII Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием (г. Красноярск, 2012), городской конференции по инфекционным болезням (г. Красноярск, 2012), Научно-практической школе с международным участием «Иммунология в клинической практике» (г. Красноярск, 2013).

Публикации по теме диссертации

Опубликовано 80 работ, из них 24 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования работ соискателей степени доктора медицинских наук, в иностранных журналах опубликовано 7 статей. Результаты исследований послужили основой изобретений: получены 5 патентов и 1 приоритетная справка РФ.

Клиническое применение результатов работы

«Способ прогноза исхода заболевания пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости» используется для оценки тяжести состояния и эффективности иммуотропной терапии у пациентов с ургентной хирургической патологией в МБУЗ «ГКБСМП им. Н. С. Карповича», г. Красноярск.

«Способ индивидуального подбора иммуотропных препаратов с учётом кластерной организации иммунного статуса» применяется для выбора наиболее эффективных методов иммунокоррекции в МБУЗ «ГКБСМП им. Н. С. Карповича», г. Красноярск.

«Метод прогнозирования и выявления осложнений в раннем послеоперационном периоде» применяется для оценки течения послеоперационного периода в МБУЗ «ГКБСМП им. Н. С. Карповича», г. Красноярск.

Объём и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и библиографического указателя. Материал изложен на 363 страницах машинописного текста, включает 95 таблиц и 35 рисунков. Библиографический указатель содержит ссылки на 540 источников, из них 370 иностранных.

Автор выражает благодарности: Останину А. А. – д.м.н., профессору, научному сотруднику лаборатории клеточной иммунотерапии НИИКИ СО РАМН; Виннику Ю. С. – заслуженному деятелю науки РФ, д.м.н., профессору, заведующему кафедрой общей хирургии КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-

Ясенецкого; Лоскутову А. Ю. (1959–2011) – д.ф.-м.н., профессору физического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова; Амельчугову С. П. – д.т.н., заведующему кафедрой пожарной и промышленной безопасности СФУ; Амельчуговой С. В. – к.т.н., генеральному директору ООО «Центр пожарной экспертизы»; Горбаню А. Н. – профессору, д.ф.-м.н., заведующему Центром математического моделирования и кафедрой прикладной математики Университета Лестера (г. Лестер, Великобритания), главному научному сотруднику ИВМ СО РАН – за помощь в проведении исследования.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Нозологическая характеристика пациентов. Обследованы 698 пациентов с патологией органов брюшной полости, требовавшей экстренного оперативного лечения. Были сформированы следующие группы пациентов: 1) группа 1 – пациенты, получавшие стандартную комплексную терапию без применения ИТТ (173 человека); 2) группа 2 – пациенты, получавшие комплексную терапию с применением иммуностропных лекарственных средств (ИТЛС) на основании традиционных показаний к их применению с учётом показателей иммунного статуса (275 человек); 3) группа 3 – пациенты, получавшие комплексную терапию с применением ИТЛС на основании разработанного метода выбора оптимальной иммуностропной терапии (250 человек); 4) контрольная группа – пациенты с распространённым перитонитом средней степени тяжести для оценки качества модели оценки тяжести состояния (80 человек). Группы пациентов были сопоставимы по характеру патологии, тяжести состояния, возрасту и половому составу (табл. 1). Оперативное лечение включало лапаротомию, ревизию органов брюшной полости, устранение последствий травмы или ранения, ликвидацию (по возможности) очага инфекции. При невозможности одномоментного устранения гнойного или некротического процесса проводили программированные ревизии брюшной полости.

В случае сохранения симптомов интоксикации и гнойного отделяемого по дренажам на фоне интенсивной терапии проводили релапаротомию по требованию. Все пациенты получали инфузионную, детоксикационную и антибактериальную терапию в объёме, адекватном тяжести состояния. К моменту поступления у пациентов с перитонитом наблюдалась типичная клиническая картина воспаления в брюшной полости [Федоров В. Д. и др., 2000]. Диагноз перитонита определяли согласно классификации В. Д. Федорова [Федоров В. Д. и др., 2000]. Диагноз сепсиса устанавливали на основании критериев, принятых на Калужской согласительной конференции РАСХИ (2004) [Савельев В. С., 2004].

Лабораторные методы исследования. Определяли уровень экспрессии на лимфоцитах молекул: CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD38, CD95. Экспрессию молекул CD16 исследовали также на мембранах нейтрофилов (CD16₊_H). Оценивали абсолютные количества клеток (abs). Фагоцитарную активность нейтрофилов изучали с помощью латекс-теста.

Таблица 1

Клинико-нозологические характеристики групп пациентов

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	$\chi^2_{1-2};$ p ₁₋₂	$\chi^2_{1-3};$ p ₁₋₃	$\chi^2_{2-3};$ p ₂₋₃
Число пациентов	173	275	250	–	–	–
Возраст, лет (M±m)	41,51 ±1,20	41,07 ±0,96	43,36 ±1,10	0,70	0,41	0,19
Половой состав (мужчин / женщин)	104 / 69	151 / 124	154 / 96	1,17; 0,28	0,09; 0,76	2,41; 0,12
ЯБ, осложненная перфорацией	53 (30,64%)	72 (26,18%)	76 (30,40%)	1,05; 0,31	0,00; 1,00	1,15; 0,28
ЯБ, осложненная кровотечением	8 (4,62%)	9 (3,27%)	10 (4,00%)	0,53; 0,47	0,10; 0,75	0,20; 0,66
Травмы и ранения органов брюшной полости	35 (20,23%)	41 (14,91%)	35 (14,00%)	2,14; 0,14	2,87; 0,09	0,09; 0,77
Травмы селезенки, спленэктомия	1 (0,58%)	7 (2,55%)	5 (2,00%)	2,34; 0,13	1,48; 0,22	0,17; 0,68
Панкреонекрозы инфицированные	18 (10,40%)	29 (10,55%)	20 (8,00%)	0,00; 1,00	0,72; 0,40	1,00; 0,32
Острая кишечная непроходимость	7 (4,05%)	21 (7,64%)	17 (6,80%)	2,34; 0,13	1,45; 0,23	0,14; 0,71
Острый деструктивный аппендицит	9 (5,20%)	23 (8,36%)	25 (10,00%)	1,60; 0,21	3,18; 0,07	0,42; 0,52
ГВЗПМ	19 (10,98%)	24 (8,73%)	22 (8,80%)	0,62; 0,43	0,56; 0,45	0,00; 1,00
НТКС	76 (43,93%)	108 (39,27%)	134 (53,60%)	0,95; 0,33	3,82; 0,05	10,82; 0,00
Крона болезнь	4 (2,31%)	8 (2,91%)	5 (2,00%)	0,15; 0,70	0,05; 0,82	0,45; 0,50
Абсцессы брюшной полости	20 (11,56%)	33 (12,00%)	29 (11,60%)	0,02; 0,89	0,00; 1,00	0,02; 0,89
Пневмония септическая	4 (2,31%)	10 (3,64%)	8 (3,20%)	0,62; 0,43	0,29; 0,59	0,08; 0,78
Перитонит диффузный	111 (64,16%)	175 (63,64%)	175 (70,00%)	0,01; 0,91	1,59; 0,21	2,39; 0,12
Абдоминальный сепсис	118 (68,21%)	184 (66,91%)	186 (74,40%)	0,08; 0,78	1,94; 0,16	3,53; 0,06
Тяжёлый сепсис	58 (33,53%)	123 (44,73%)	132 (52,80%)	5,53; 0,02	15,35; 8,92*10 ⁻⁵	3,42; 0,06

Примечания: 1) нозологические формы могут сочетаться; 2) ЯБ – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; 3) ГВЗПМ – гнойные воспалительные заболевания придатков матки, осложненные перитонитом; 4) НТКС – нарушения трофики кишечной стенки как следствие стресса и причина вторичного перитонита: стрессовые эрозии желудка, перфорации и несостоятельность швов полых органов, несформированные кишечные свищи.

Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов определяли методом иммунопреципитации в агаровом геле. Уровень цитокинов (ИЛ-1-РА, ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО-α) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного

анализа. Использовали тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест» (п. Кольцово, Новосибирская обл.).

Наличие на поверхности лейкоцитов катехоламин- (CA-R) и серотонин-рецепторных (ST-R) комплексов определяли модифицированным люминесцентно-гистохимическим методом Фалька–Хилларпа (Патент РФ №22007119750). Учитывали количество лейкоцитов (L), абсолютное количество лимфоцитов (АКЛ); показатели лейкоцитарных индексов интоксикации: по Я. Я. Кальф-Калифу (ЛИИкк), по В. К. Островскому (ЛИИос) и по С. Ф. Химич в модификации А. Л. Костюченко с др. (ЛИИх) [Костюченко А. Л. и др., 2000]. Исследовали показатели вегетативной регуляции: индекс Kerdö (ИК), показатель минутного объёма кровотока (МОК) [Вейн А. М. и др., 1991]. Интегральная оценка тяжести состояния пациентов проводилась в динамике с помощью шкал APACHE II, SAPS II, SOFA, MODS. Исследования с использованием принципов фотометрии, турбодиметрии, потенциометрии выполняли на универсальном автоматическом биохимическом анализаторе “Hitachi 912” фирмы “Roche Diagnostics” (Швейцария) с использованием адаптированных методик.

Выделение кластеров иммунного статуса. Кластеризацию проводили с учётом показателей, наиболее информативно отражающих состояние иммунной системы пациентов. Для этого показатели пациентов 1-ой и 2-ой групп исследовали с использованием методов факторного анализа. Массив данных составили 949 обследований, выполненных в динамике. Рассматривали факторы с учётом критерия значимости, предложенного Н. Ф. Kaiser [Kaiser H. F., 1960] – с собственными значениями $\lambda > 1,0$ и последующим вращением VARIMAX [Kaiser H. F., 1958; Comrey A. L., 1967].

В качестве массива изучаемых данных были использованы показатели: количество лейкоцитов (L), абсолютные количества (abs) CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+, CD38+, CD95+ лимфоцитов, абсолютное количество CD16+ нейтрофилов (abs CD16+n), количество фагоцитирующих нейтрофилов, концентрации IgG, IgA, IgM, циркулирующих иммунных комплексов. Для кластеризации применяли метод k-средних. Реально существующее количество кластеров определяли на основании вычисления величин евклидовых расстояний между кластерами. Достаточным считали число кластеров, при котором достигалось максимальное межкластерное расстояние [Леончик Е. Ю. и др., 2007].

Показания к проведению и методы иммуотропной терапии. При формировании 1-ой и 2-ой групп распределение пациентов по группам осуществляли методом простой рандомизации с использованием генератора случайных чисел [Самородская И. В. , 2002]; метод адаптивной рандомизации применяли после 250 пациента [Самородская И. В. , 2002], что позволило сформировать сопоставимые по клиническим характеристикам группы пациентов (табл. 1).

При выборе ИТЛС для иммунокоррекции у пациентов 3-ей группы применяли специально разработанный способ подбора иммуотропных препаратов, позволяющий выбирать для иммуотропной терапии наиболее эффективные препараты или их сочетания (Патент РФ №2352948). Важным

нововведением являлся учёт кластерной структуры показателей иммунного статуса, сформировавшейся вследствие адаптации иммунной системы к воздействию патогенетических факторов.

Все использованные для лечения пациентов препараты зарегистрированы на территории Российской Федерации и разрешены для клинического применения Фармакологическим комитетом РФ. Исследования выполнены с информированного согласия пациентов и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской Декларации 2000 г.

Иммуотропную терапию проводили со вторых суток пребывания пациентов в стационаре с учётом результатов исследования иммунного статуса. Показаниями для проведения иммуотропной терапии являлись: гнойно-септические заболевания, недостаточная положительная динамика на фоне адекватной детоксикационной и антибактериальной терапии, наличие осложнений, распространенный характер воспаления в брюшной полости, лимфопения, невозможность адекватной одномоментной санации брюшной полости, присоединение вторичных инфекций (госпитальная пневмония и вентилятор-ассоциированная пневмония); лабораторные признаки SIRS: значения $L > 10,0 \times 10^9 / \text{л}$. и сдвиг лейкоцитарной формулы влево до 10% и более незрелых форм; лимфопения менее 1500 мкл^{-1} , снижение числа CD3^+ лимфоцитов ниже 660 мкл^{-1} , дефекты фагоцитарного и гуморального звеньев иммунной системы [Земсков А. М. и др., 1997; Хаитов Р. М. и др., 2012]. Препараты тимусного ряда и их синтетические аналоги применяли при значениях abs CD3^+ не ниже 440 мкл^{-1} , что соответствовало Т-ИДС средней и лёгкой степени тяжести по В. А. Земскову (1997) [Земсков А. М. и др., 1997], поскольку при низких функциональных характеристиках иммунной системы применение иммуностимулирующих воздействий может усугубить иммунодефицит. Препараты назначали в средних терапевтических дозировках как отдельно, так и в различных сочетаниях с учётом преобладающих нарушений иммунного статуса (табл. 2, 3). Продолжительность курса иммуотропной терапии составляла 5–7 дней. При необходимости повторно назначали ИТЛС. Контрольные исследования иммунного статуса выполняли после проведения курса иммуотропной терапии. На основании полученных данных принимали решения о коррекции назначений.

Использование способа индивидуального подбора ИТЛС привело к изменению структуры применявшихся препаратов (табл. 2), а также числа одновременно назначенных препаратов (табл. 3).

При назначении ИТЛС по предложенному способу преимущественно применяли два препарата в составе курса иммуотропной терапии (табл. 3). Для назначения ИТЛС с учётом новых критериев подбора потребовалось увеличить количество одновременно применяемых препаратов до двух и выше (табл. 3). Это позволило значительно уменьшилось количество курсов иммунокоррекции с использованием четырёх препаратов (табл. 3).

Таблица 2

Состав иммуностропной терапии у пациентов 2-ой и 3-ей групп

Группа	Группа 2	Группа 3	P
Число пациентов	276	250	–
Количество стандартов ИТЛС	824	1176	–
Даларгин по 0,002 в/м 2 р/д – 5 дней	203 (24,64%)	144 (12,24%)	$5,91 \cdot 10^{-13}$
Пентоксифиллин по 5 мл 2% р-ра в/в капельно 2 р/д – 5 дней	49 (5,95%)	294 (25,00%)	$9,36 \cdot 10^{-29}$
Пирацетам по 15 мл 20% р-ра в/в капельно 2 р/д – 5 дней	164 (19,90%)	6 (0,51%)	0,00
Милдронат по 5 мл 10% р-ра в/в струйно 2 р/д – 5 дней	135 (16,38%)	87 (7,40%)	$3,05 \cdot 10^{-10}$
Глутоксим по 1 мл 1% р-ра в/м 1 р/д – 5 дней	43 (5,22%)	114 (9,69%)	$2,50 \cdot 10^{-4}$
Реамберин по 200 мл 1,5% р-ра в/в капельно 2 р/д – 5 дней	40 (4,85%)	112 (9,52%)	$1,05 \cdot 10^{-4}$
Тимоген по 1 мл 0,01% р-ра в/м 1 р/д – 5 дней	57 (6,92%)	0 (0,00%)	$5,65 \cdot 10^{-20}$
Имунофан по 1 мл 0,005% р-ра в/м 1 р/д – 5 дней	27 (3,28%)	13 (1,11%)	$6,41 \cdot 10^{-4}$
Полиоксидоний по 0,006 в/м 1 р/д – 5 дней	29 (3,52%)	17 (1,45%)	0,00
Ронколейкин по 500000 МЕ п/к дважды с интервалом 3 суток	14 (1,70%)	100 (8,50%)	$1,05 \cdot 10^{-10}$
Реаферон ЕС липинт по 500000 МЕ 2 р/д per os – 5 дней	16 (1,94%)	39 (3,32%)	0,06
Иммуноглобулин по 25 мл в/в капельно 1 р/д – 4 дня	47 (5,70%)	250 (21,26%)	$6,06 \cdot 10^{-22}$

Примечания: 1) в/м – внутримышечно; 2) в/в – внутривенно; 3) п/к – подкожно; 4) процентные показатели рассчитаны относительно общего количества ИТЛС; 5) при $p < 1,0 \cdot 10^{-29}$ принимали $p = 0,00$.

Таблица 3

Количество иммуностропных препаратов, использованных в составе комплексного лечения у пациентов 2-ой и 3-ей групп

Группа	Группа 2	Группа 3	Достоверность различий p
Количество курсов	431	550	–
1 препарат	163 (37,82%)	0 (0,00%)	0,00
2 препарата	170 (39,44%)	476 (86,55%)	0,00
3 препарата	71 (16,47%)	72 (13,09%)	0,14
4 препарата	27 (6,26%)	2 (0,36%)	$6,11 \cdot 10^{-8}$

Примечания: 1) процентные показатели рассчитаны относительно общего количества ИТЛС; 2) при $p < 1,0 \cdot 10^{-29}$ принимали $p = 0,00$.

Оценка эффективности иммунотропной терапии. Внутри 1-ой, 2-ой и 3-ей групп выделили подгруппы пациентов в зависимости от степени выраженности воспалительных изменений по мангеймскому индексу перитонита (МИП): без перитонита (МИП=0), с перитонитом лёгкой степени тяжести ($0 < \text{МИП} < 20$), средней степени тяжести ($20 \leq \text{МИП} < 30$) и тяжёлым перитонитом ($\text{МИП} \geq 30$) [В. Д. Федоров и др., 2000].

Расчёты выполняли с помощью пакета статистических программ “Statistica for Windows`6.0”. Учитывали среднее арифметическое значение величин (M) и их стандартную ошибку (m). Различия показателей в группах проверяли с помощью U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Корреляционные связи оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rS). Соотношения показателей сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. При дисперсионном анализе рассчитывали силу влияния фактора η^2 .

Учитывали в качестве результативных показателей: 1) летальность; 2) количество ревизий брюшной полости; 3) продолжительность стационарного лечения выздоровевших и умерших пациентов. Исследование кумулятивной продолжительности жизни проводили с помощью пакета программ “Survival analysis”. Анализ выживаемости проведен с помощью критериев для цензурированных данных с использованием вычислительных модулей многофакторного анализа: обобщенного Геханом критерия Вилкоксона (“Gehan's Wilcoxon Test” – GWT), F-критерия Кокса (“Cox's F-Test” – CFT), теста Кокса–Мантеля (“Cox–Mantel Test” – CMT), обобщенного Peto R. и Peto J. критерия Вилкоксона (“Peto & Peto Wilcoxon Test” – PPWT) [D. R. Cox, 1972]. Для попарного сравнения кривых выживаемости использовали ранговый критерий Мантеля–Хенцеля [S. Wellek, 1993], реализованный с помощью модуля “Log-Rank Test” (LRT).

Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Значения $p < 0,01$ представляли числом в форме мантиссы и показателя степени. При $p < 1,0 \cdot 10^{-29}$ (ниже предела измерений достоверности различий “Statistica for Windows`6.0”) принимали $p = 0,00$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ФАКТОРЫ ОРГАНИЗАЦИИ КЛАСТЕРОВ ИММУННОГО СТАТУСА

Состояние иммунной системы обследованных пациентов существенно зависит от влияния четырёх факторов (табл. 4). Значения этих факторов больше единицы. Так, первый фактор определяет 44,85% всех возможных состояний иммунной системы обследованных пациентов, второй – 17,32%, третий – 8,34%, четвёртый – 7,47%. В сумме эти четыре фактора (Ф-1–Ф-4) определяют вариации состояния иммунной системы обследованных пациентов на 77,52%. Остальные факторы, влияющие на характеристики иммунной системы, в той или иной степени связаны с первыми четырьмя. В соответствии с канонами статистики, колебания их значений не являются существенными для описания состояния иммунной системы.

Таблица 4

Результаты факторного анализа показателей иммунного статуса

Компо- ненты	Начальный анализ		Факторы	Вращение VARIMAX	
	Значение	Кумулятив- ный %		Значение	Кумулятив- ный %
ГК-1	6,728	44,854	Ф-1	6,658	44,388
ГК-2	2,614	62,280	Ф-2	2,598	61,708
ГК-3	1,256	70,656	Ф-3	1,252	70,052
ГК-4	1,029	77,518	Ф-4	1,120	77,518
ГК-5	0,817	82,963			

ГК-15	0,036	100,000			

Значения первого, наиболее влиятельного фактора, были достоверно связаны с показателями клеточного звена иммунной системы. Факторные нагрузки были наиболее высоки для показателей: abs CD3+ ($r_s=0,93$; $p=0,00$), abs CD4+ ($r_s=0,92$; $p=0,00$), abs CD8+ ($r_s=0,92$; $p=0,00$), abs CD16+ ($r_s=0,91$; $p=0,00$). Эти показатели чувствительны к патогенетическим влияниям послеоперационного периода: стрессорным воздействиям и развитию осложнений, развитию гнойной хирургической инфекции и полиорганной недостаточности [Bantel H. et al., 2009]. Показатели: abs CD3+, abs CD4+, abs CD8+, abs CD16+ были использованы в качестве критериев кластеризации данных иммунного статуса. Были выделены шесть кластеров – вариантов организации иммунной системы (табл. 5).

Таблица 5

Характеристики кластеров иммунной системы ($M \pm m$, мкл^{-1})

Показатель	Кластер-1, n=15	Кластер-2, n=71	Кластер-3, n=166	Кластер-4, n=241	Кластер-5, n=253	Кластер-6, n=203
abs CD3+	1332,81±64,5	889,7±17,42	630,75±6,86	428,83±4,11	273,18±3,52	127,82±3,70
abs CD4+	811,2±60,95	510,72±11,41	363,86±4,47	263,46±3,54	161,11±2,35	71,62±2,14
abs CD8+	752,8±38,19	537,06±14,78	384,17±5,5	264,93±3,14	164,31±2,41	75,52±2,40
abs CD16+	977,73±84,66	570,28±24,59	412,57±9,42	296,06±6,46	198,5±4,21	116,33±3,29

Примечание: достоверность различий между кластерами для всех показателей $p < 0,001$.

Нужно отметить, что интервалы показателей иммунного статуса пациентов, относящихся к различным кластерам, могут накладываться друг на друга (рис. 2). Для того, чтобы отнести показатели иммунного статуса конкретного пациента к тому или иному кластеру, необходимо соотнести между собой значения дистанций от средних значений каждого кластера (т.е. от центра кластера).

Правильность теоретических предпосылок и реальность существования кластеров как самостоятельных стадий функциональной организации иммунной системы подтверждена проверкой «естественности» кластеризации по стандартным методикам [Xu R. Et al., 2010].

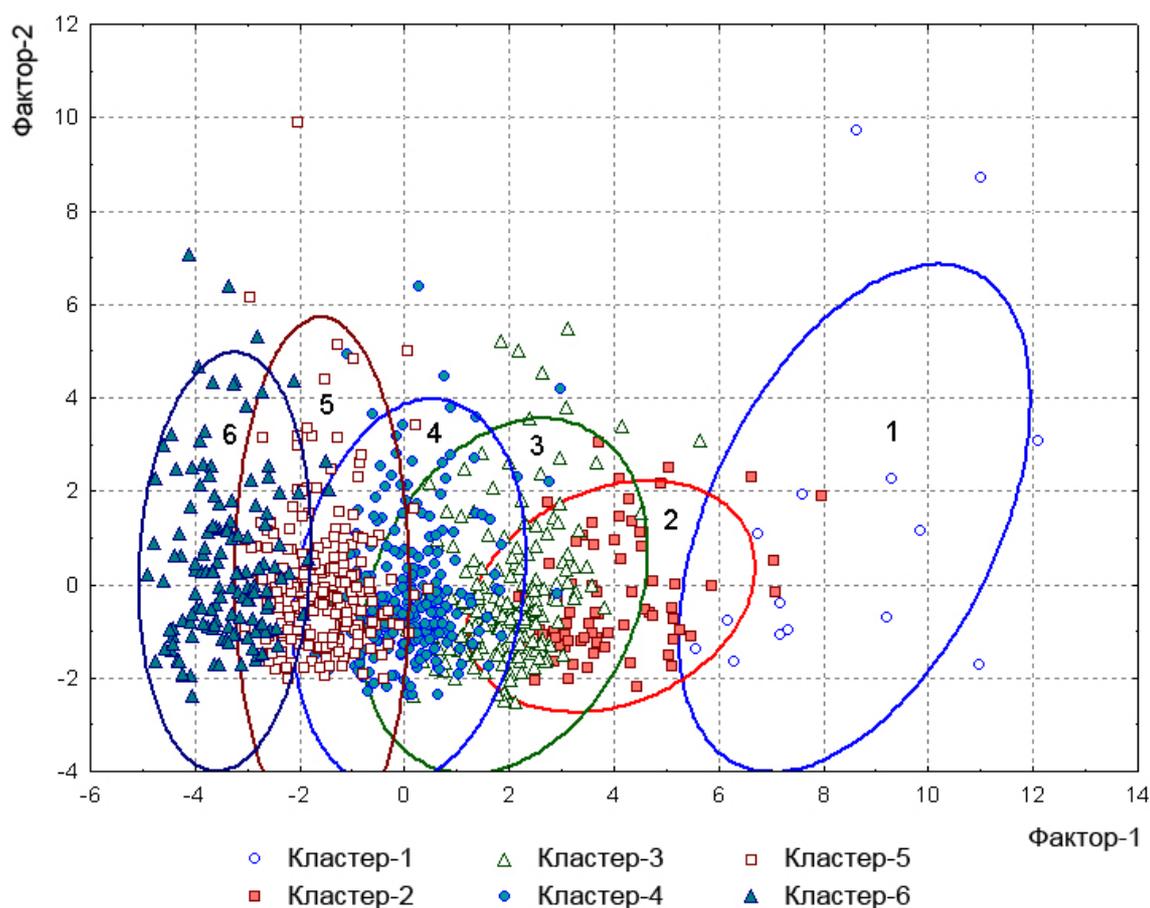


Рис. 2. Расположение кластеров иммунного статуса в координатах Ф-1 и Ф-2

В ряду кластеров от 1-го к 6-му тяжесть состояния пациентов усугубляется (табл. 6). Значения шкалы Apache II достоверно увеличиваются, начиная от 4-го кластера к 6-му. Значения интегральных шкал SOFA, SAPS II, MODS, а также вероятность летального исхода возрастают в 5-ом и 6-ом кластерах (табл. 6). Существенное ухудшение состояния пациентов свидетельствует о качественных изменениях гомеостаза, развивающихся на фоне углубления лимфопении в 5-ом и 6-ом кластерах.

Таблица 6

Показатели шкал тяжести состояния пациентов выделенных кластеров

Показатель	Кластер-1, n=15	Кластер-2, n=71	Кластер-3, n=166	Кластер-4, n=241	Кластер-5, n=253	Кластер-6, n=203
МИП	14,30 ±2,61	13,45 ±1,12	13,66 ±0,68	12,75 ±0,64	12,94 ±0,63	15,62±0,77; p3=3,31*10 ⁻² ; p4=2,27*10 ⁻³ ; p5=4,14*10 ⁻³
Apache II	8,73±1,97	7,72±0,46	8,42±0,39	9,71±0,39; p2=0,03; p3=0,04	12,31±0,34; p1=1,11*10 ⁻³ ; p2E ⁻¹¹ ; p3E ⁻¹³ ; p4=3,46*10 ⁻⁸	15,74±0,39; p1=1,35*10 ⁻⁵ ; p2,p4E ⁻¹⁸ ; p3E ⁻²⁵ ; p5=2,77*10 ⁻⁸

Продолжение таблицы 6

Показатель	Кластер-1, n=15	Кластер-2, n=71	Кластер-3, n=166	Кластер-4, n=241	Кластер-5, n=253	Кластер-6, n=203
SOFA	2,53±0,45	1,94±0,15	2,20±0,13	2,50±0,12; p2=0,03	3,05±0,11; p2=3,03*10 ⁻⁷ ; p3=1,45*10 ⁻⁷ ; p4=2,46*10 ⁻⁴	3,59±0,12; p1=0,01; p2E ⁻¹⁰ ; p3E ⁻¹² ; p4=5,02*10 ⁻⁹ ; p5=2,67*10 ⁻⁴
SAPS II	27,67±3,61	25,08±0,80	27,34±0,76	30,14±0,73; p2=0,001; p3=0,009	33,77±0,65; p1=1,49*10 ⁻³ ; p2E ⁻¹⁰ ; p3E ⁻¹² ; p4=1,59*10 ⁻⁶	38,98±0,76; p1=1,27*10 ⁻⁵ ; p2E ⁻¹⁸ ; p3E ⁻²³ ; p4E ⁻¹⁵ ; p5=2,67*10 ⁻⁶
MODS	2,47±0,46	1,79±0,14	2,11±0,12	2,42±0,11; p2=6,34 *10 ⁻³	2,94±0,10; p2=1,27*10 ⁻⁸ ; p3=5,81*10 ⁻⁸ ; p4=2,25*10 ⁻⁴	3,57±0,11; p1=7,19*10 ⁻³ ; p2E ⁻¹² ; p3E ⁻¹⁴ ; p4E ⁻¹⁰ ; p5=2,29*10 ⁻⁴
Леталь- ность	2 (9,09%)	12 (12,24%)	21 (9,29%)	38 (11,95%)	50 (16,56%); p3-5=0,02	78 (35,29%); p1=0,01; p2=2,44*10 ⁻⁵ ; p3=3,61*10 ⁻¹¹ ; p4=8,80*10 ⁻¹¹ ; p5=8,50*10 ⁻⁷

Примечания: 1) в таблице указаны достоверные различия $p < 0,05$; 2) p1–p5 – уровни достоверности различий с показателями соответствующих кластеров; 3) при $p < 1,0 * 10^{-29}$ принимали $p = 0,00$; 4) E – значения $p < 1,00 * 10^{-E}$ (например: $p_5 = 4,58 * 10^{-8}$ соответствует $p_5 E^{-7}$) при $p < 1,0 * 10^{-10}$.

АДАПТАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АСИММЕТРИЯ В КЛАСТЕРАХ ИММУННОГО СТАТУСА

Каждый кластер характеризуется особенностями системообразующих показателей, которые отражают механизмы реагирования на действия внешних факторов. В кластерах с менее тяжёлым состоянием пациентов (1-ый и 2-ой кластеры) системообразующими являются показатели иммунного статуса (рис. 3). У пациентов 3-го кластера для оценки состояния информативны показатели интоксикации и вегетативной регуляции. При усугублении лимфопении (4-ый–6-ой кластеры) актуальны шкалы тяжести состояния. Уровни цитокинов как системообразующие показатели актуальны только для 6-го кластера (рис. 3). Известно, что количество достоверных зависимостей отражает интенсивность взаимодействий между элементами системы и степень напряженности адаптационных реакций, стадию адаптационного процесса, а также исход заболевания [Gorban A. N. et al., 2010]. Значения долей достоверных ($p < 0,05$) корреляционных связей (ACS) в ряду кластеров с 1-го по 4-ый увеличиваются (табл. 7). Кластер 4 характеризуется максимальными долями достоверных корреляционных связей между показателями.

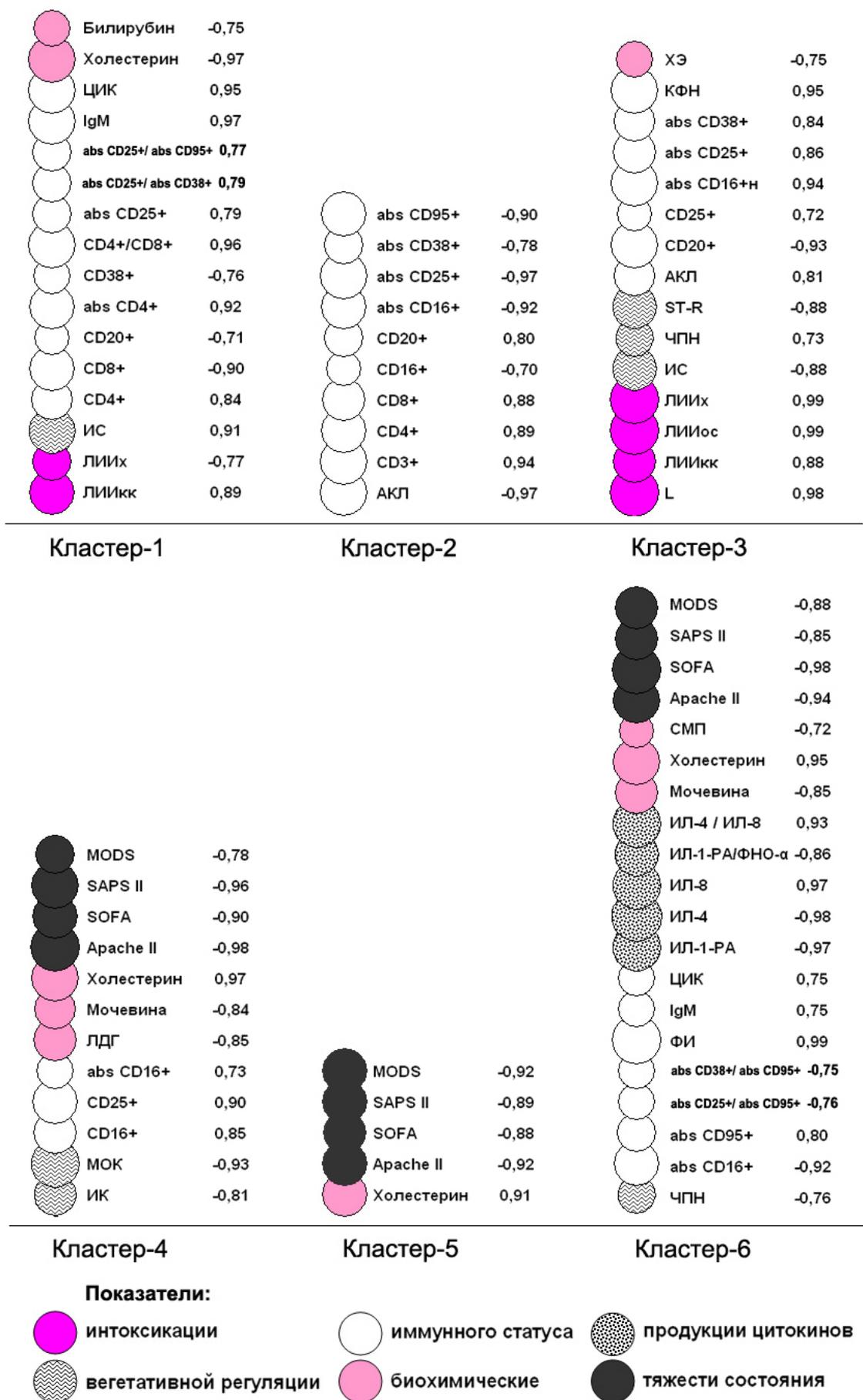


Рис. 3. Системообразующие показатели и факторные нагрузки показателей кластеров иммунного статуса

В 5-ом кластере показатель ACS снижается до значений, сопоставимых с 3-им кластером (табл. 7). Показатели 6-го кластера выше, чем 1-го, но ниже, чем 3-го, 4-го и 5-го. В 6-ом кластере значение ACS сопоставимо со значением второго кластера (табл. 7).

Таблица 7

Доли достоверных корреляционных связей в кластерах иммунного статуса

Кластер	Кластер-1	Кластер-2	Кластер-3	Кластер-4	Кластер-5	Кластер-6
ACS ($p < 0,05$)	0,16	0,33	0,44	0,51	0,46	0,36
Досто- верность различий		$p1=0,00$	$p1=0,00$ $p2=1,19 \cdot 10^{-13}$	$p1=0,00$ $p2=0,00$ $p3=1,29 \cdot 10^{-5}$	$p1=0,00$ $p2=1,00 \cdot 10^{-18}$ $p3=0,16$ $p4=2,75 \cdot 10^{-3}$	$p1=0,00$ $p2=0,09$ $p3=7,68 \cdot 10^{-9}$ $p4=3,80 \cdot 10^{-24}$ $p5=6,16 \cdot 10^{-13}$
n (пар)	2198	2278	2278	2278	2278	2278

Примечания: 1) $p1-p5$ – уровни достоверности различий с показателями соответствующих кластеров; 2) n – количество пар показателей, для которых рассчитаны значения rS ; 3) при значениях $p < 1,0 \cdot 10^{-29}$ принимали $p=0,00$.

В ряду кластеров от 1-го к 4-му адаптационные нагрузки возрастают, достигая максимальных значений в 4-ом кластере. Снижение адаптационных нагрузок в ряду кластеров от 4-го к 6-му сопровождается увеличением летальности и свидетельствует о критических нагрузках на адаптационные процессы в 4-ом кластере и их декомпенсацией в 5-ом и 6-ом кластерах (табл. 7). Результаты исследования были использованы для разработки «Способа оценки напряженности адаптации у пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости», который позволяет учитывать изменение адаптационных нагрузок и адаптационные возможности организма пациента при проведении комплексного лечения.

Таблица 8

Взаимосвязь ДК и тяжести состояния пациентов (rS)

Показатель	Кластер-1, n=15	Кластер-2, n=71	Кластер-3, n=166	Кластер-4, n=241	Кластер-5, n=253	Кластер-6, n=203
Араче II, баллы	0,50; $p=0,02$	0,48; $p=2,16 \cdot 10^{-6}$	0,32; $p=9,99 \cdot 10^{-6}$	0,26; $p=3,84 \cdot 10^{-5}$	0,04; $p=0,55$	-0,03; $p=0,66$
SOFA, баллы	0,44; $p=0,05$	0,51; $p=3,60 \cdot 10^{-7}$	0,26; $p=5,51 \cdot 10^{-4}$	0,25; $p=4,90 \cdot 10^{-5}$	0,13; $p=0,04$	-0,06; $p=0,41$
SAPS II, баллы	0,35; $p=0,13$	0,63; $p=6,64 \cdot 10^{-11}$	0,32; $p=1,14 \cdot 10^{-5}$	0,24; $p=1,59 \cdot 10^{-4}$	-0,05; $p=0,42$	0,03; $p=0,63$
MODS, баллы	0,45; $p=4,81 \cdot 10^{-2}$	0,52; $p=2,79 \cdot 10^{-7}$	0,30; $p=4,63 \cdot 10^{-5}$	0,26; $p=3,40 \cdot 10^{-5}$	0,09; $p=0,14$	-0,08; $p=0,26$

С использованием корреляционного анализа выявлено, что показатели шкал Араче II, SOFA, SAPS II и MODS пациентов 2-го–4-го кластеров прямо коррелируют с величиной ДК (табл. 8). У пациентов 1-го, 5-го, 6-го кластеров эта тенденция выражена меньше (табл. 8).

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С УЧЕТОМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА

Для оценки тяжести состояния пациентов с помощью метода пошаговой множественной регрессии построена модель прогноза исхода заболевания с использованием наиболее информативных показателей – шкала тяжести состояния (ТС). Коэффициент корреляции между значениями результирующих показателей и исходом заболевания пациентов обучающей выборки составил 0,783 (достоверность модели $P=0,00$). Для уточнения прогнозирования исхода заболевания введен показатель PDR ТС, рассчитываемый в процентах. Качество модели ТС проверено в группе из 80 пациентов с распространенным перитонитом (по классификации Б.Д. Савчука, 1979) средней степени тяжести по шкале МИП. Исследование характеристик чувствительности и специфичности показателей PDR показало «очень хорошее» качество шкал ($0,80 < AUC < 0,90$) [Т. Fawcett, 2004; М. Н. Zweig, 1993] Apache II ($AUC=0,86$), SOFA ($AUC=0,83$), SAPS II ($AUC=0,87$), MODS ($AUC=0,83$). Шкала ТС обладает «отличными» характеристиками в координатах чувствительности и специфичности ($AUC=0,95$) (рис. 4). Основными преимуществами шкалы ТС по сравнению с традиционно используемыми шкалами: Apache II, SAPS II, SOFA, MODS, МИП, – являются информативность для оценки тяжести состояния пациентов и возможность оценки состояния иммунной системы с точки зрения прогноза исхода заболевания в различные сроки с момента поступления в стационар.

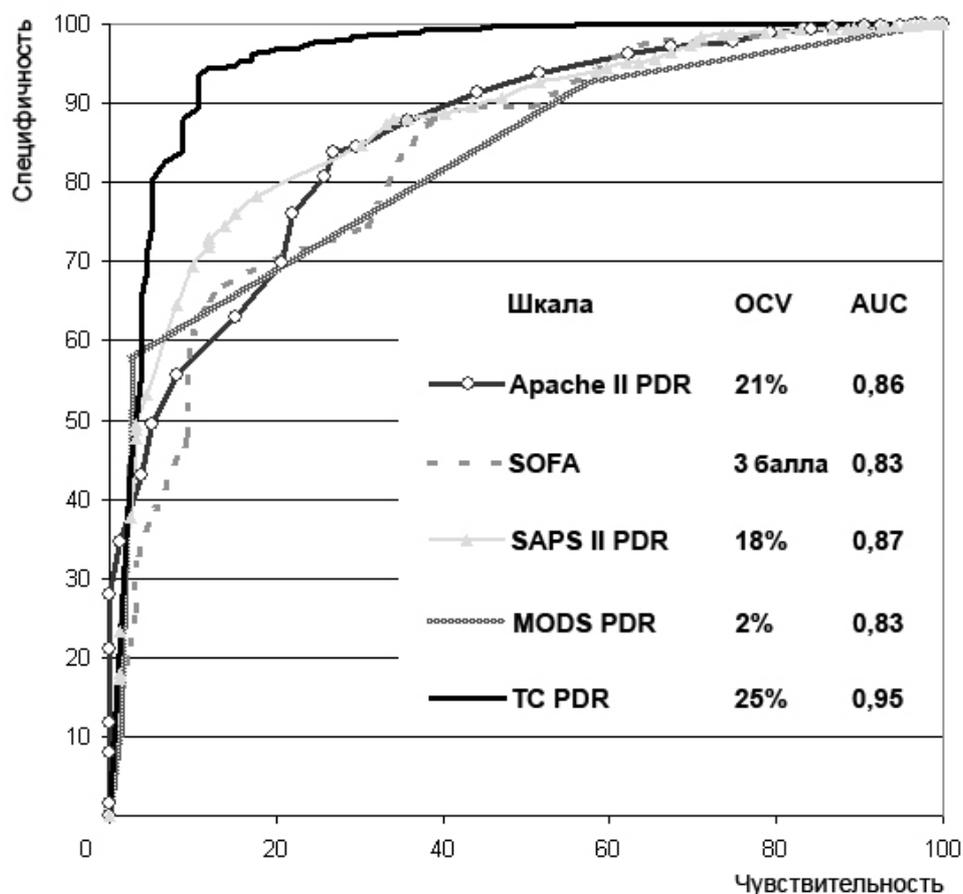


Рис. 4. Характеристики чувствительности и специфичности шкал тяжести состояния
Примечания: 1) AUC – площадь под кривой; 2) OCV – значение «точки отсечения» при анализе качества модели.

АСПЕКТЫ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С УГРЕНТНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Включение в состав комплексной терапии ИТЛС приводит к улучшению клинико-лабораторных показателей пациентов: увеличивается экспрессия CD молекул, возрастает количество иммунокомпетентных клеток, уменьшается функциональная нагрузка на фагоцитарное звено иммунной системы, снижается продукция ФНО- α и увеличивается синтез ИЛ-1-РА. Одновременно с этим снижаются уровень интоксикации и выраженность симпатикотонии, уменьшается нагрузка на адаптационные процессы.

Исследование системообразующих показателей, определяющих динамику состояния пациентов, получавших ИТТ, показало, что наибольшие факторные нагрузки несут показатели: abs CD3+ (0,92); abs CD25+ (0,91); АКЛ (0,86); abs CD20+ (0,85); abs CD25+ / abs CD38+ (0,84); abs CD4+ (0,82); abs CD25+ / abs CD95+ (0,75); CD25+ (0,74); abs CD95+ (0,73); abs CD38+ (0,71). Достаточно высокая факторная нагрузка у показателя, характеризующего изменение кластерной принадлежности показателей иммунного статуса пациента (-0,70) и показателя ТС (0,61). Таким образом, динамику состояния пациентов описывают показатели, связанные с количеством иммунокомпетентных клеток и их соотношениями, а также изменения кластерной принадлежности показателей иммунного статуса.

Таблица 9

Взаимосвязь между показателями состояния и ДК у пациентов 2-ой группы (rS)

Показатель	АКЛ	CD25+	abs CD3+	abs CD4+	abs CD20+	abs CD25+
Даларгин	-0,18; $p=2,25*10^{-2}$	-0,09; $p=0,27$	-0,18; $p=2,44*10^{-2}$	-0,15; $p=0,06$	-0,17; $p=3,01*10^{-2}$	-0,20; $p=1,07*10^{-2}$
Пентоксифиллин	-0,33; $p=4,64*10^{-2}$	-0,38; $p=3,22*10^{-2}$	-0,22; $p=0,20$	-0,14; $p=0,43$	-0,37; $p=3,93*10^{-2}$	-0,37; $p=3,95*10^{-2}$
Пирацетам	-0,24; $p=4,96*10^{-3}$	-0,10; $p=0,23$	-0,21; $p=1,32*10^{-2}$	-0,19; $p=2,86*10^{-2}$	-0,21; $p=1,71*10^{-2}$	-0,27; $p=1,95*10^{-3}$
Милдронат	-0,37; $p=1,73*10^{-4}$	-0,25; $p=1,55*10^{-2}$	-0,41; $p=2,28*10^{-5}$	-0,36; $p=2,12*10^{-4}$	-0,28; $p=5,84*10^{-3}$	-0,39; $p=6,75*10^{-5}$
Глутоксим	-0,55; $p=1,57*10^{-3}$	-0,18; $p=0,35$	-0,53; $p=2,61*10^{-3}$	-0,49; $p=5,67*10^{-3}$	-0,50; $p=5,18*10^{-3}$	-0,61; $p=3,84*10^{-4}$
Реамберин	-0,17; $p=0,30$	-0,06; $p=0,73$	-0,25; $p=0,13$	-0,16; $p=0,33$	-0,15; $p=0,37$	-0,19; $p=0,25$
Тимоген	-0,15; $p=0,28$	0,03; $p=0,83$	-0,44; $p=9,27*10^{-4}$	-0,38; $p=4,89*10^{-3}$	-0,12; $p=0,39$	-0,16; $p=0,24$
Имунофан	-0,22; $p=0,33$	-0,38; $p=0,08$	-0,51; $p=1,59*10^{-2}$	-0,39; $p=0,07$	-0,16; $p=0,48$	-0,31; $p=0,16$
Полиоксидоний	-0,58; $p=1,18*10^{-2}$	-0,01; $p=0,96$	-0,57; $p=1,34*10^{-2}$	-0,38; $p=0,11$	-0,38; $p=0,12$	-0,45; $p=0,06$
Ронколейкин	-0,46; $p=0,29$	0,32; $p=0,48$	0,14; $p=0,76$	0,14; $p=0,76$	0,14; $p=0,76$	-0,21; $p=0,64$
Реаферон ЕС липинт	-0,21; $p=0,41$	0,13; $p=0,64$	-0,08; $p=0,77$	-0,23; $p=0,37$	0,04; $p=0,89$	0,01; $p=0,96$
Иммуноглобулин	-0,58; $p=6,07*10^{-3}$	0,01; $p=0,98$	-0,77; $p=4,66*10^{-5}$	-0,66; $p=1,04*10^{-3}$	-0,55; $p=1,03*10^{-2}$	-0,41; $p=0,06$

Показатель	abs CD38+	abs CD95+	abs CD25+ / abs CD38+	abs CD25+ / abs CD95+	Изменение кластера	ТС
Даларгин	-0,22; p=4,50*10 ⁻³	-0,16; p=4,33*10 ⁻²	-0,05; p=0,53	-0,07; p=0,39	0,14; p=0,09	-0,06; p=0,44
Пентоксифиллин	-0,47; p=3,61*10 ⁻³	-0,39; p=2,80*10 ⁻²	-0,31; p=0,09	0,08; p=0,68	0,08; p=0,68	-0,13; p=0,49
Пирацетам	-0,23; p=8,06*10 ⁻³	-0,20; p=2,12*10 ⁻²	-0,16; p=0,06	-0,09; p=0,32	0,20; p=2,32*10 ⁻²	-0,20; p=1,80*10 ⁻²
Милдронат	-0,38; p=9,71*10 ⁻⁵	-0,34; p=7,90*10 ⁻⁴	-0,26; p=1,10*10 ⁻²	-0,19; p=0,06	0,35; p=6,67*10 ⁻⁴	-0,26; p=8,82*10 ⁻³
Глутоксим	-0,61; p=3,43*10 ⁻⁴	-0,50; p=4,48*10 ⁻³	-0,27; p=0,15	-0,31; p=0,10	0,58; p=8,96*10 ⁻⁴	-0,72; p=6,57*10 ⁻⁶
Реамберин	-0,19; p=0,25	-0,17; p=0,33	-0,11; p=0,53	-0,12; p=0,46	0,40; p=1,51*10 ⁻²	-0,05; p=0,76
Тимоген	0,05; p=0,70	-0,19; p=0,18	-0,12; p=0,37	0,17; p=0,23	0,36; p=9,59*10 ⁻³	0,01; p=0,96
Имунофан	-0,35; p=0,11	-0,32; p=0,14	-0,07; p=0,77	0,16; p=0,47	0,24; p=0,29	-0,38; p=0,08
Полиоксидоний	-0,48; p=4,60*10 ⁻²	-0,38; p=0,12	-0,39; p=0,11	-0,44; p=0,07	0,60; p=1,15*10 ⁻²	-0,48; p=4,49*10 ⁻²
Ронколейкин	-0,21; p=0,64	-0,46; p=0,29	0,00; p=1,00	0,29; p=0,53	0,61; p=0,15	0,69; p=0,08
Реаферон ЕС липинт	-0,23; p=0,37	-0,11; p=0,70	0,21; p=0,44	0,20; p=0,46	0,20; p=0,45	0,09; p=0,75
Иммуноглобулин	-0,42; p=0,06	-0,33; p=0,14	-0,41; p=0,07	-0,38; p=0,09	0,43; p=0,06	-0,48; p=2,65*10 ⁻²

С использованием методов корреляционного анализа оценена связь изменений показателей состояния пациентов и величины ДК в зависимости от примененных иммулотропных препаратов (табл. 9). При классификации ИТЛС по принципу зависимости эффекта от величины ДК в качестве самостоятельных типов препаратов выделены глутоксим (первый тип) и ронколейкин (четвёртый тип). Ко второму типу препаратов отнесены: пирацетам, милдронат, имунофан, иммуноглобулин. К третьему типу препаратов отнесены: даларгин, пентоксифиллин, реамберин, тимоген, полиоксидоний. Полученные результаты свидетельствуют о том, что глутоксим оказывает максимальный эффект на периферии кластеров, ронколейкин – ближе к центрам кластеров иммунного статуса. Эффективность препаратов второго и третьего типов зависит в меньшей степени от величины ДК.

При моделировании эффектов иммулотропной терапии необходимо учесть множество параметров, среди которых дистанция от центра кластера, число иммулотропных препаратов, показатели тяжести состояния, кластерная принадлежность, нозологические характеристики пациента и др. характеристики. Построены регрессионные модели оценки эффективности для каждого иммулотропного препарата. Затем, для учёта суммарного действия препаратов построена математическая модель, учитывающая факт

использования каждого из применявшихся ИТЛС и прогнозируемый эффект каждого из них.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

Предложенный способ индивидуального подбора иммунотропных препаратов с учётом кластерной организации иммунного статуса, показателей иммунной системы, клинико-нозологических характеристик пациентов использован для иммунокоррекции у пациентов с УХП.

Общие механизмы эффективности ИТТ у пациентов с УХП заключались в снижении продукции ФНО- α как фактора генерализации воспалительного процесса, развития септического шока, возникновения и прогрессирования полиорганной недостаточности (табл. 10). Важность соотношения продукции про- и противовоспалительных цитокинов подтверждают достоверные значения η^2 для соотношения ИЛ-1-РА / ФНО- α у пациентов с МИП < 30 баллов (табл. 10). Следующим по значимости механизмом эффективного действия ИТЛС являлось увеличение количества CD20+ клеток, что свидетельствует о важности регуляции продукции антител (табл. 10). У пациентов с МИП < 30 баллов при применении индивидуально подобранных ИТЛС существенно увеличивалось соотношение $\text{abs CD3+} / \text{L}$ ($\eta^2=0,26-0,37$), отражающее уровень экспрессии CD3+ молекул на лимфоцитах. Также значимые изменения у пациентов продемонстрировали показатели CD3+ CD4+ CD8+, характеризующие состояние клеточных механизмов регуляции иммунного ответа и степень выраженности вторичного иммунодефицита.

Особенности механизмов эффективной ИТТ у пациентов без перитонита (табл. 10) заключались в активации эффекторных механизмов ИЛ-2 (CD25+: $F=17,26$; $p=3,36 \cdot 10^{-9}$; $\eta^2=0,34$; $\text{abs CD25+} / \text{abs CD38+}$: $F=12,90$; $p=3,01 \cdot 10^{-7}$; $\eta^2=0,27$), врождённого иммунитета (CD16+).

У пациентов с перитонитом лёгкой степени тяжести действие комплексного лечения с включением ИТТ также было направлено на механизмы апоптоза и активации клеток (табл. 10): $\text{abs CD25+} / \text{abs CD95+}$ ($F=113,08$; $p=0,00$; $\eta^2=0,66$), ФНО- α ($\eta^2=0,58$), восстановление функций клеточного звена иммунной системы: CD4+ ($F=59,88$; $p=0,00$; $\eta^2=0,50$), abs CD4+ ($\eta^2=0,41$), $\text{abs CD3+} / \text{L}$ ($F=36,01$; $p=0,00$; $\eta^2=0,37$), abs CD3+ ($\eta^2=0,33$), CD3+ ($F=29,91$; $p=2,22 \cdot 10^{-16}$; $\eta^2=0,33$), abs CD8+ ($\eta^2=0,32$); врождённого иммунитета – CD16+ ($F=29,37$; $p=4,44 \cdot 10^{-16}$; $\eta^2=0,33$).

При перитоните средней степени тяжести особенности эффективных механизмов действия ИТТ заключались в коррекции показателей состояния клеточного звена иммунной системы (табл. 10): abs CD4+ ($\eta^2=0,27$), $\text{abs CD3+} / \text{L}$ ($F=23,43$; $p=1,83 \cdot 10^{-12}$; $\eta^2=0,26$), abs CD3+ ($\eta^2=0,26$), CD4+ ($F=21,08$; $p=1,99 \cdot 10^{-11}$; $\eta^2=0,24$), abs CD8+ ($\eta^2=0,22$), CD3+ ($F=16,65$; $p=2,26 \cdot 10^{-9}$; $\eta^2=0,20$); врождённого иммунитета – abs CD16+ ($\eta^2=0,18$) и количества активированных клеток – abs CD25+ ($\eta^2=0,18$).

У пациентов с тяжёлым перитонитом действие механизмов эффективной комплексной терапии с применением ИТЛС, назначенных с учётом кластерной организации иммунного статуса, проявлялось нормализацией соотношения

процессов апоптоза и активации клеток: CD95+ ($F=5,35$; $p=0,00$; $\eta^2=0,14$), abs CD38+ / abs CD95+ ($F=4,00$; $p=0,01$; $\eta^2=0,10$).

Наибольшие влияния комплексного лечения на показатели иммунной системы (наибольшие значения η^2) наблюдались в группе пациентов с перитонитом лёгкой степени тяжести (табл. 10). Вероятно, эта категория пациентов наиболее восприимчива к действию иммуностропной терапии. При усугублении воспаления в брюшной полости значения η^2 , отражающие динамику состояния пациентов, прогрессивно снижаются (табл. 10). Это обстоятельство подтверждает трудности подбора эффективной иммунокоррекции при утяжелении состояния пациентов, а также свидетельствует о бóльшей роли интоксикации, полиорганной недостаточности, тяжести хирургической патологии, – клинических факторов, определяющих тяжесть состояния и течение заболевания, повреждающее действие которых в меньшей степени корректируется применением иммуностропных препаратов.

Таблица 10

Механизмы эффективного действия иммуностропных терапии у пациентов 3-ей группы

Показатели	Без перитонита	МИП < 20 баллов	$20 \leq$ МИП < 30 баллов	МИП \geq 30 баллов
abs CD3+	12,16 // 0,26 $p=6,70*10^{-7}$	30,16 // 0,33 $p=2,22*10^{-16}$	22,88 // 0,26 $p=3,18*10^{-12}$	
abs CD4+	13,22 // 0,28 $p=2,13*10^{-7}$	41,41 // 0,41 $p=0,00$	23,87 // 0,27 $p=1,17*10^{-12}$	
abs CD8+	11,83 // 0,25 $p=9,56*10^{-7}$	29,17 // 0,32 $p=5,55*10^{-16}$	18,53 // 0,22 $p=2,94*10^{-10}$	
abs CD16+	10,83 // 0,24 $p=2,91*10^{-6}$	18,79 // 0,23 $p=6,47*10^{-11}$	14,81 // 0,18 $p=1,74*10^{-8}$	
abs CD20+	27,81 // 0,46 $p=2,41*10^{-13}$	63,71 // 0,52 $p=0,00$	24,37 // 0,27 $p=7,10*10^{-13}$	3,38 // 0,08 $p=0,02$
abs CD25+	10,56 // 0,23 $p=3,89*10^{-6}$	20,89 // 0,25 $p=5,54*10^{-12}$	15,24 // 0,18 $p=1,08*10^{-8}$	
abs CD38+	8,10 // 0,18 $p=6,58*10^{-5}$	15,60 // 0,20 $p=2,96*10^{-9}$	11,58 // 0,14 $p=7,31*10^{-7}$	
abs CD95+	8,49 // 0,19 $p=4,15*10^{-5}$	10,56 // 0,14 $p=1,59*10^{-6}$	10,97 // 0,14 $p=1,52*10^{-6}$	
ФИ		5,79 // 0,08 $p=7,88*10^{-4}$		
ФЧ		4,76 // 0,06 $p=0,00$		
КФН	2,84 // 0,05 $p=0,04$		6,14 // 0,08 $p=5,78*10^{-4}$	
ИЛ-4			2,83 // 0,04 $p=0,04$	
ИЛ-8	4,15 // 0,11 $p=0,01$	8,58 // 0,13 $p=2,02*10^{-5}$		
ФНО- α	27,16 // 0,49 $p=4,15*10^{-13}$	70,94 // 0,58 $p=0,00$	40,54 // 0,46 $p=0,00$	6,21 // 0,19 $p=7,79*10^{-4}$

Примечания: 1) в таблице приведены достоверные значения: F // η^2 , p; 2) при $p < 1,0*10^{-29}$ принимали $p=0,00$.

Количество оперативных вмешательств тесно связано с тяжестью состояния пациентов. Выздоровевшим пациентам потребовалась выполнить

меньшее количество ревизий брюшной полости, чем умершим. Это отмечено в 1-ой и 2-ой группах пациентов без перитонита и с перитонитом лёгкой степени тяжести (табл. 11), у которых летальные исходы были связаны с рецидивными кровотечениями из язвенных дефектов желудка и двенадцатиперстной кишки, развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и сердечно-сосудистой недостаточности. У выздоровевших пациентов 3-ей группы с перитонитом лёгкой степени тяжести потребовалось меньшее количество ревизий брюшной полости по сравнению с показателями пациентов 2-ой группы (табл. 11).

Применение ИТЛС, подобранных с учётом кластерной структуры показателей иммунной системы, позволило уменьшить количество необходимых ревизий брюшной полости у выздоровевших пациентов с перитонитом средней степени тяжести по сравнению с показателями групп сравнения (табл. 11).

Таблица 11

Количество ревизий брюшной полости у пациентов в зависимости от методов назначения иммулотропных препаратов

МИП	Группа	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	Показатель	операций	n	операций	n	операций	n
без перитонита	Выздоров.	1,08±0,09	52	1,11±0,08	87	1,18±0,05	50
	Умершие	2,33±0,33 p(в)=6,15*10 ⁻³	3	2,33±0,33 p(в)=6,19*10 ⁻⁴	6	2,00±0,00	1
<20 баллов	Выздоров.	1,34±0,11	74	1,52±0,06	123	1,27±0,06; p2=0,00	89
	Умершие	2,33±0,42 p(в)=0,02	6	3,33±0,33 p(в)=2,33*10 ⁻³	2	–	0
20–29 баллов	Выздоров.	2,00±0,21	21	2,11±0,17	28	1,55±0,09; p1=0,02; p2=0,00	69
	Умершие	2,08±0,34	12	2,53±0,25	19	1,88±0,30	8
≥30 баллов	Выздоров.	–	0	3,00±0,00	1	2,09±0,25	11
	Умершие	2,40±0,51	5	3,00±0,17	9	2,32±0,18; p2=0,03	22

Примечания: 1) p1, p2, p(в) – уровни достоверности различий с показателями 1-ой, 2-ой групп и с выздоровевшими пациентами; 2) при p<1,0*10⁻²⁹ принимали p=0,00.

У пациентов с тяжёлым перитонитом количество ревизий брюшной полости у умерших пациентов было меньше по сравнению с показателями пациентов 2-ой группы (табл. 11). У пациентов с перитонитом средней степени тяжести и тяжёлым перитонитом по шкале МИП причинами летальных исходов были продолжающийся перитонит и абдоминальный сепсис, госпитальные септические пневмонии с развитием полиорганной недостаточности.

Применение предложенного способа подбора иммулотропных препаратов способствовало снижению продолжительности лечения выздоровевших

пациентов 3-ей группы по сравнению с пациентами 1-ой группы и 2-ой группы. Значимого влияния иммуностропной терапии и метода подбора ИТЛС на продолжительность стационарного лечения умерших пациентов не отмечено (табл. 12).

Анализ выживаемости, проведенный с помощью теста СФТ ($p=4,90*10^{-2}$), свидетельствует о достоверном улучшении результатов лечения вследствие применения иммуностропной терапии у пациентов 3-ей группы без перитонита по сравнению с показателями выживаемости пациентов 2-ой группы.

Применение предложенного способа подбора ИТЛС в комплексной терапии пациентов с перитонитом лёгкой степени тяжести привело к снижению продолжительности лечения выздоровевших пациентов 3-ей группы по сравнению с пациентами 1-ой и 2-ой групп. Значимого влияния иммуностропной терапии и способа подбора иммуностропных препаратов на продолжительность стационарного лечения умерших пациентов 1-ой и 2-ой групп не отмечено (табл. 12).

Таблица 12

Продолжительность стационарного лечения пациентов в зависимости от методов назначения иммуностропных препаратов

МИП	Группа	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	Показатель	койко-день	n	койко-день	n	койко-день	n
без перитонита	Выздоров.	18,48±0,56	52	18,13±1,23; $p_1=3,43*10^{-3}$	87	13,88±1,00; $p_1=8,03*10^{-7}$; $p_2=0,01$	50
	Умершие	36,00±5,77	3	22,00±6,29	6	30,00±0,00	1
<20 баллов	Выздоров.	24,11±1,59	74	22,10±1,15	123	21,45±2,23; $p_1=3,29*10^{-3}$; $p_2=7,62*10^{-3}$	89
	Умершие	23,83±8,88	6	33,50±0,50	2	–	0
20–29 баллов	Выздоров.	32,62±4,33	21	25,82±2,10	28	25,97±2,08	69
	Умершие	29,42±5,54	12	23,74±3,96	19	26,75±5,57	8
≥30 баллов	Выздоров.	–	0	90,00±0,00	1	28,45±3,33	11
	Умершие	27,40±9,31	5	26,89±4,66	9	30,45±4,90	22

Примечание: p_1 , p_2 – уровни достоверности различий с показателями 1-ой, 2-ой групп.

У пациентов 3-ей группы с перитонитом лёгкой степени тяжести выявлено достоверное повышение выживаемости по сравнению с показателями пациентов 1-ой группы на 1–4 сутки ($\chi^2=6,92$; $p=0,01$), 5–9 сутки ($\chi^2=4,68$; $p=0,03$), 10–14 сутки ($\chi^2=4,32$; $p=0,04$) стационарного лечения. Результаты сравнения выживаемости у пациентов 2-ой и 1-ой групп демонстрируют повышение эффективности комплексного лечения с использованием ИТЛС: GWT ($p=1,40*10^{-2}$), СФТ ($p=3,20*10^{-2}$). Применение иммуностропных

препаратов, подобранных с учётом кластерной организации иммунного статуса, позволило достоверно увеличить выживаемость пациентов с перитонитом лёгкой степени тяжести по сравнению с пациентами 1-ой группы (не получавшими иммуностропной терапии), о чём свидетельствуют результаты тестов: GWT ($p=1,12 \cdot 10^{-2}$), CMT ($p=5,02 \cdot 10^{-3}$), PPWT ($p=4,03 \cdot 10^{-3}$), LRT ($p=3,65 \cdot 10^{-3}$).

У пациентов 3-ей группы с перитонитом средней степени тяжести применение предложенного способа подбора ИТЛС достоверно повысило вероятность благоприятного исхода по сравнению с показателями пациентов 1-ой группы в сроки стационарного лечения: 1–4 суток ($\chi^2=10,48$; $p=0,00$), 5–9 суток ($\chi^2=9,60$; $p=0,00$), 10–14 суток ($\chi^2=10,22$; $p=0,00$), 15–19 суток ($\chi^2=5,08$; $p=0,02$); и по сравнению с показателями пациентов 2-ой группы в сроки стационарного лечения: 1–4 суток ($\chi^2=15,46$; $p=8,43 \cdot 10^{-5}$), 5–9 суток ($\chi^2=15,46$; $p=8,43 \cdot 10^{-5}$), 10–14 суток ($\chi^2=12,98$; $p=3,15 \cdot 10^{-4}$), 15–19 суток ($\chi^2=6,71$; $p=0,01$), а также в интервале от 25 до 29 суток стационарного лечения ($\chi^2=4,60$; $p=0,03$). Выживаемость пациентов 3-ей группы была достоверно выше, чем у пациентов 1-ой группы по результатам тестов: CFT ($p=1,72 \cdot 10^{-2}$), CMT ($p=4,90 \cdot 10^{-2}$) и LRT ($p=4,90 \cdot 10^{-2}$). Применение ИТЛС, подобранных с использованием предложенного способа, улучшило выживаемость пациентов 3-ей группы по сравнению с показателями 2-ой группы по результатам CFT ($p=0,04$).

У пациентов с тяжёлым перитонитом включение ИТЛС в комплексное лечение не повлияло на значения средних показателей продолжительности пребывания в стационаре вне зависимости от метода подбора препаратов (табл. 12). Также не зарегистрировано достоверных различий вероятности выживания в отдельные сроки стационарного лечения при применении иммуностропной терапии вне зависимости от способов подбора ИТЛС. При этом анализ кумулятивной продолжительности жизни, проведенный с помощью теста CFT, свидетельствует о достоверном снижении вероятности летального исхода при индивидуальном подборе иммуностропной терапии у пациентов 3-ей группы ($p=4,7 \cdot 10^{-2}$) по сравнению с пациентами 1-ой группы, не получавшими ИТЛС.

Таким образом, современная концепция открытых систем позволила с новых позиций рассмотреть структуру иммунной системы, принципы и особенности её самоорганизации у пациентов с УХП. Представленные результаты основаны на синтезе знаний в области иммунологии и медицины, математики, системного анализа, математической статистики. Использование принципов стадийной организации иммунной системы открывает новые возможности для оптимизации иммуностропной терапии при иммунодефицитных состояниях. Кластерная принадлежность и дистанция показателей от центров кластеров могут служить критериями для оценки состояния пациента, прогнозирования течения заболевания и выбора наиболее эффективных лекарственных воздействий.

Выводы:

1. Особенности структурно-функциональной организации иммунной системы пациентов с УХП определяются влиянием четырёх внешних патогенетических факторов, которые в сумме контролируют 77,52% изменчивости исходных

параметров системы. Действие первого по значимости фактора наиболее информативно отражают показатели абсолютного количества Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+ Т-клеток) и CD16+NK-клеток, что свидетельствует о ведущей роли клеточного звена иммунитета в развитии адаптационных, компенсаторных процессов при УХП.

2. Самоорганизация иммунной системы пациентов с УХП в ответ на повреждающие воздействия патогенетических факторов проявляется в виде шести типовых вариантов реагирования, что позволяет выделить отдельные кластеры параметров иммунного статуса, различающиеся между собой по количеству иммунокомпетентных клеток. Характерной особенностью пациентов в ряду кластеров от 1-го к 6-му является нарастающая выраженность лимфопении, сопряженная с увеличением показателей тяжести состояния по шкалам Apache II, SOFA, SAPS II, MODS и вероятности летального исхода.

3. Различия выделенных кластеров определяются также особенностями вхождения в них системообразующих показателей, которые отражают механизмы компенсации воздействия патогенетических факторов. В 1-ом и 2-ом кластерах с менее тяжёлым состоянием пациентов системообразующими являются показатели иммунного статуса. У пациентов 3-го кластера наиболее информативны показатели интоксикации и вегетативной регуляции. При выраженной лимфопении у пациентов 4-го–6-го кластеров – интегральные шкалы тяжести состояния (Apache II, SOFA, SAPS II, MODS) и дополнительно для пациентов 6-го кластера – показатели продукции цитокинов.

4. В ряду от 1-го к 4-му кластеру значения долей достоверных корреляционных связей (ACS) параметров иммунного статуса значимо возрастают, что свидетельствует о нарастающей напряженности адаптационных процессов, достигающих своего максимума у пациентов 4-го кластера. Снижение значений ACS в ряду от 4-го к 6-му кластеру в сочетании с увеличением показателей летальности свидетельствует о декомпенсации защитных, адаптационных механизмов у пациентов 5-го и 6-го кластеров.

5. Способ оценки тяжести состояния пациента и прогноза исхода заболевания, разработанный с учётом кластерной принадлежности и значений величины дистанции от центра кластера (ДК) показателей иммунного статуса пациентов, характеризуется высоким уровнем информативности (AUC=0,95), что позволяет использовать его для мониторинга течения УХП и прогноза исхода заболевания в различные сроки с момента поступления пациента в стационар.

6. Индивидуальные значения ДК тесно взаимосвязаны с эффективностью проводимой иммунотерапии, что позволило классифицировать использованные иммуноотропные препараты в четыре группы: глутоксим (1 тип) обладал максимальной эффективностью у пациентов, показатели которых расположены на периферии кластеров, ронколейкин (4 тип) – у пациентов, показатели которых расположены ближе к центрам кластеров, тогда как эффективность препаратов второго (пираретам, милдронат, имунофан, иммуноглобулин) и третьего типов (даларгин, пентоксифиллин, реамберин, тимоген, полиоксидоний) в меньшей степени зависела от величины ДК. Оценка кластерной организации иммунного статуса позволяет персонифицировать

выбор иммуностропных и антиоксидантных препаратов, наиболее эффективных для лечения конкретного пациента с УХП.

7. Проведение иммунотерапии с использованием препаратов, подобранных с учётом кластерной организации иммунной системы, у пациентов с УХП является патогенетически обоснованным, поскольку характеризуется выраженными иммуностропными эффектами в виде снижения продукции ФНО- α , увеличения количества CD20+B-лимфоцитов и коррекции комплекса показателей, отражающих состояние клеточных механизмов регуляции иммунного ответа (общего количества лимфоцитов, относительного количества CD3+, CD4+, CD20+, CD25+, CD38+, CD95+ лимфоцитов, индексов соотношения CD25+ / CD38+ и CD25+ / CD95+ клеток).

8. Проведение иммунотерапии с использованием препаратов, подобранных с учётом кластерной организации иммунной системы, характеризуется значимым клиническим эффектом, поскольку позволяет сократить сроки стационарного лечения, уменьшить количество повторных ревизий брюшной полости и повысить показатели выживаемости пациентов с УХП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки состояния иммунной системы пациентов с УХП целесообразно учитывать кластерную организацию иммунного статуса и использовать дополнительные критерии состояния пациента: кластерную принадлежность и дистанцию от центра кластера; промежуточные характеристики: значения факторов и главных компонент, их связи с клиническими характеристиками. Эти показатели можно использовать как самостоятельные критерии или в качестве предикторов для построения прогностических моделей.

2. Для индивидуальной оценки напряженности процессов адаптации целесообразно использовать разработанный «Способ оценки напряженности адаптации у пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости». На основании результатов можно учитывать изменение адаптационных нагрузок в динамике лечения и оценивать эффективность методов антистрессовой поддержки и адаптационные возможности организма пациента при проведении комплексного лечения.

3. Для оценки тяжести состояния пациентов, оценки эффективности иммуностропной терапии или других лечебных воздействий на протяжении всего периода стационарного лечения целесообразно использовать разработанный «Способ прогноза исхода заболевания пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости».

4. Для выбора эффективных иммуностропных препаратов или их сочетаний целесообразно использовать предложенный «Способ подбора иммуностропных препаратов для лечения пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости». При отсутствии возможности выполнения вычислений возможно применение ИТЛС с учётом величины дистанции от центра кластера: глутоксим оказывает максимальный эффект на периферии кластеров, ронколейкин – ближе к центрам кластеров иммунного статуса, другие препараты обладают промежуточной эффективностью.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сарап, П. В. Взаимосвязи популяций лейкоцитов и информативности показателей тяжести состояния пациентов с ургентной хирургической патологией / П. В. Сарап, А. А. Останин, Ю. С. Винник // **Врач-аспирант**. – 2013. – Т. 58, №3.2. – С. 261–268.
2. Сарап, П. В. Влияние иммуностропной терапии на выживаемость пациентов с ургентной хирургической патологией / П. В. Сарап, А. А. Останин, Ю. С. Винник // **Актуальные проблемы медицины : матер. 15-й Межрегиональной науч.-практ. конф. с междунар. участием, г.Абакан, 25–26 апреля 2012 г. / отв. ред. О. Ю. Килина. – Абакан : изд-во ФБГОУ ВПО «Хакасский гос. ун-т им. Н. Ф. Катанова, 2012. – С. 28–33.**
3. Сарап, П. В. Влияние иммуностропной терапии на динамику показателей тяжести состояния пациентов с ургентной хирургической патологией / П. В. Сарап // **Актуальные вопросы современной хирургии : сб. науч.-практ. работ, посвящ. 60-летию проф. Ю. С. Винника. – Красноярск: Версо, 2008. – С. 404–406.**
4. Сарап, П. В. Влияние иммуностропной терапии на структуру системобразующих показателей у пациентов с ургентной хирургической патологией / П. В. Сарап, Ю. С. Винник, А. А. Останин // **Вестник хирургии им. И.И. Грекова.**– 2012.– Т. 171, № 4.– С. 39–43.
5. Сарап, П. В. Дифференцированный подход к коррекции иммунологических нарушений у женщин с гнойными воспалительными заболеваниями придатков матки / Т. А. Макаренко, П. В. Сарап, С. С. Даташвили, Е. С. Серикова // **Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии: Выпуск 17 / под ред. проф. В. Б. Цхай. – Красноярск: изд-во КрасГМУ, 2011. – С. 245–252.**
6. Сарап, П. В. Изменения иммунного статуса и особенности иммуностропной терапии у пациенток с пельвиоперитонитом / П. В. Сарап, Т. А. Макаренко, Е. С. Серикова, С. С. Даташвили // **Int. J. Immunoreabil.** – 2009. – Т. 11, №1. – С. 88–89.
7. Сарап, П. В. Изменения показателей иммунного статуса и вегетативной регуляции у больных с экстренной патологией органов брюшной полости в раннем послеоперационном периоде / П. В. Сарап, Е. А. Чихачев, А. В. Юрчук и др. // **Бюл. ВСНЦ СО РАМН.** – 2005. – Т. 41, №3. – С. 252–253.
8. Сарап, П. В. Изменения состояния иммунной системы и вегетативной регуляции у больных с перфоративными язвами ДПК и желудка при развитии перитонита / П. В. Сарап, Ю. С. Винник, Н. А. Рыжкова // **Актуальные вопросы гнойно-септической хирургии : матер. II-ой Всероссийской конф. – г. Красноярск, 24–25 мая 2005. – Красноярск, 2005. – С. 31–32.**
9. Сарап, П. В. Изучение факторов стадийной организации иммунного ответа у пациентов с ургентной хирургической патологией / П. В. Сарап, Ю. С. Винник, А. А. Останин // **Кубанский научный медицинский вестник.** – 2010. – № 7. – С. 127–132.
10. Сарап, П. В. Использование факторного анализа для оценки показателей иммунного статуса больных с хирургической патологией / П. В. Сарап, Ю. С. Винник, А. А. Останин // **Совр. наукоемкие технологии.** – 2009. – №3. – С. 84–85.
11. Сарап, П. В. Кластерная структура организации иммунного статуса

- пациентов с ургентной хирургической патологией / П. В. Сарап, А. А. Останин, Ю. С. Винник // **Бюл. ВСНЦ СО РАМН.** – 2012. – Т. 85, №3. – С. 164–169.
12. Сарап, П. В. Клинико-иммунологические особенности гнойных воспалительных заболеваний придатков матки на фоне внутриматочной контрацепции / Т. А. Макаренко, П. В. Сарап, В. Б. Цхай и др. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2011. – Т. 10, №4. – С. 15–19.
13. Сарап, П. В. Клинические аспекты патогенетических влияний, определяющих состояние иммунной системы у пациентов с ургентной хирургической патологией / П. В. Сарап, Ю. С. Винник, А. А. Останин // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2011. – Т. 10, №1. – С. 162–167.
14. Сарап, П. В. Корреляционная адаптометрия как метод оценки состояния пациентов в кластерах иммунного статуса / П. В. Сарап, А. А. Останин, Ю. С. Винник // **Актуальные вопросы современной хирургии : сб. науч.-практ. работ, посвящ. 65-летию проф. Ю. С. Винника.** – Красноярск: Версо, 2013. – С. 488–490.
15. Сарап, П. В. Новые возможности иммунокоррекции у пациентов с ургентной хирургической патологией / П. В. Сарап, А. А. Останин, Ю. С. Винник // **Хирург.** – 2013. – №7. – С. 4–16.
16. Сарап, П. В. Определение уровня экспрессии катехоламин- и серотонин-рецепторных комплексов на лимфоцитах у пациентов с ургентной патологией / П. В. Сарап, Ю. С. Винник, Н. С. Миноранская // **Актуальные проблемы сохранения здоровья населения Сибири : матер. VIII межрегион. науч.-практ. конф. с межд. участием, посвящ. 70-летию Медико-профилактического факультета ОГМА.** – Омск, 2008. – С. 261–264.
17. Сарап, П. В. Оптимизация иммуностропной терапии с учетом характеристик самоорганизации иммунной системы / П. В. Сарап, А. А. Останин, Ю. С. Винник // **Справочник врача общей практики.** – 2013. – №7. – С. 51–63.
18. Сарап, П. В. Особенности иммунного ответа и продукции цитокинов у пациенток с гнойными воспалительными заболеваниями придатков матки / П. В. Сарап, Т. А. Макаренко, В. Б. Цхай, Е. С. Серикова // **Вестн. РУДН. Серия Медицина: Акушерство и гинекология.** – 2011. – №6. – С. 172–180.
19. Сарап, П. В. Особенности регуляции иммунной системы у пациенток с гнойными воспалительными заболеваниями придатков матки / П. В. Сарап, Т. А. Макаренко, В. Б. Цхай // **Медицина в Кузбассе.** – 2011. – Т. 10, №2. – С. 36–40.
20. Сарап, П. В. Особенности тяжести состояния пациентов с ургентной хирургической патологией с позиций кластерной организации иммунного ответа / П. В. Сарап, Ю. С. Винник, А. А. Останин // **Новости хирургии.** – 2010. – Т. 18, № 4. – С. 41–48.
21. Сарап, П. В. Показатели иммунного статуса у больных с пельвиоперитонитом / П. В. Сарап, Т. А. Макаренко, С. С. Даташвили, Т. М. Зыкова // **Актуальные вопросы гнойно-септической хирургии : матер. II-ой Всероссийской конф. – г. Красноярск, 24–25 мая 2005.** – Красноярск, 2005. – С. 32–33.
22. Сарап, П. В. Предпосылки выделения стадий функциональной организации иммунитета у пациентов с ургентной хирургической патологией с позиций современных представлений о самоорганизации биологических систем / П. В. Сарап, Ю. С. Винник // **Нижегородский мед. журн.** – 2007. – №6. – С. 136–140.

23. Сарап, П. В. Предпосылки оценки состояния иммунной системы с позиций кластерной организации / П. В. Сарап // «Современные проблемы инфекционной патологии человека» : сб. науч. тр. Межд. науч.-практ. конф. – Минск, 22–23 октября 2009 г. – Минск, 2009. – Вып. 2. – С. 519–522.
24. Сарап, П. В. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе гнойных воспалительных заболеваний придатков матки / Т. Г. Теплых, Т. А. Макаренко, В. Б. Цхай и др. // **Мать и дитя в Кузбассе**. – 2011. – Т. 46, №3. – С. 41–44.
25. Сарап, П. В. Сбалансированность иммунного статуса и тяжесть состояния пациентов с urgentной хирургической патологией / П. В. Сарап, А. А. Останин, Ю. С. Винник // Актуальные проблемы медицины : матер. 15-й Межрегиональной науч.-практ. конф. с междунар. участием, г.Абакан, 25–26 апреля 2012 г. / отв. ред. О. Ю. Килина. – Абакан : изд-во ФБГОУ ВПО «Хакасский гос. ун-т им. Н. Ф. Катанова, 2012. – С. 33–38.
26. Сарап, П. В. Системообразующие показатели динамики состояния пациентов с urgentной хирургической патологией при применении иммуностропных препаратов / П. В. Сарап, Ю. С. Винник, А. А. Останин // **Новости хирургии**. – 2010. – Т. 18, № 5.– С. 54–62.
27. Сарап, П. В. Современные иммунокорректоры и их свойства / Г. В. Булыгин, Н. И. Камзалакова, П. В. Сарап // **Сибирское медицинское обозрение: Ежеквартальный мед. журнал**. – 2002. – №4. – с. 64–65.
28. Сарап, П. В. Способ прогноза исхода заболевания пациентов с urgentной хирургической патологией с учетом показателей иммунного статуса / П. В. Сарап, Ю. С. Винник, А. А. Останин // **Новости хирургии**. – 2010. – Т. 18, № 6.– С. 29–39.
29. Сарап, П. В. Факторный анализ действия иммуностропных лекарственных средств у пациентов с неотложной хирургической патологией / П. В. Сарап, Ю. С. Винник, А. А. Останин // **Казанский медицинский журнал**.– 2011.– Т. 92, № 4.– С. 479–486.
30. Сарап, П. В. Факторный анализ показателей иммунного статуса пациентов с urgentной хирургической патологией / П. В. Сарап, Ю. С. Винник, А. А. Останин // **Сиб. мед. журн. (Иркутск)**.– 2010.– Т. 99, № 8.– С. 30–33.
31. Сарап, П. В. Формирование кластеров иммунной системы и действие иммуностропных лекарственных средств у пациентов с urgentной хирургической патологией / П. В. Сарап, Ю. С. Винник, А. А. Останин // **Российский иммунологический журнал**.– 2012.– Т. 6 (15), № 1.– С. 85–92.
32. Сарап, П. В. Функциональные кластеры иммунной системы у пациентов с urgentной хирургической патологией / П. В. Сарап // *Int. J. Immunoreabil.* – 2010. – Т. 12, №2. – С. 170–171.
33. Сарап, П. В. Характеристика пациентов с urgentной хирургической патологией с позиций кластерной организации иммунной системы / П. В. Сарап, Ю. С. Винник, А. А. Останин // **Бюллетень СО РАМН**. – 2010. – Т. 30, № 6. – С. 75–81.
34. Сарап, П. В. Эффективность иммуностропной терапии при гнойных воспалительных заболеваниях придатков матки / Т. А. Макаренко, П. В. Сарап, С. С. Даташвили // **В мире научных открытий**. – 2012. – Т. 29, №5.1. – С. 92–115.

35. Sarap, P. V. Clusters of immune system function in the clinic: theory or unseen reality? / P. V. Sarap, A. A. Ostanin, Y. S. Vinnik // **World Journal of Medical Sciences**. – 2013. – Vol. 8, №3. – P. 250–262.
36. Sarap, P. V. Self-organising processes in the immune system: integration, disintegration and cluster forming / P. V. Sarap, A. A. Ostanin, Y. S. Vinnik // **World Journal of Medical Sciences**. – 2013. – Vol. 8, №2. – P. 85–95.
37. Sarap, P. V. Structural and clinical features of immune system clusters in patients with urgent surgical pathology / P. V. Sarap, A. A. Ostanin, Y. S. Vinnik // **World Applied Sciences Journal**. – 2012. – Vol. 16, №2. – P. 207–212.
38. Sarap, P. V. The formation of clusters in the patients' immune systems as manifestation of the adaptation process / P. V. Sarap, A. A. Ostanin, Y. S. Vinnik // **World Applied Sciences Journal**. – 2012. – Vol. 20, №6. – P. 875–883.
39. Пат. 2190216 Российская Федерация, МПК7 G01N 33/49. Метод прогнозирования и выявления осложнений в раннем послеоперационном периоде / П. В. Сарап, К. В. Тутьнин, Г. В. Булыгин и др. ; заявитель и патентообладатель Красноярская государственная медицинская академия. – № 2001110506 ; заявл. 17.04.01 ; опубл. 27.09.02, Бюл. №27. – (CD-ROM).
40. Пат. 2236678 Российская Федерация, МПК7 G01N 33/48. Способ прогноза исхода перитонита средней степени тяжести по содержанию некоторых жирных кислот в лимфоцитах больных / П. В. Сарап, Г. В. Булыгин, Н. И. Камзалакова ; заявитель и патентообладатель Красноярская государственная медицинская академия. – № 2002129664; заявл. 04.11.02; опубл. 20.09.04, Бюл. №26. – (CD-ROM).
41. Пат. 2352948 Российская Федерация, МПК7 G01N 33/53. Способ прогноза исхода заболевания пациентов с urgentной хирургической патологией органов брюшной полости / П. В. Сарап, Ю. С. Винник ; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – № 2007122617/15; заявл. 15.06.07; опубл. 20.04.09, Бюл. №12. – (CD-ROM).
42. Пат. 2377565 Российская Федерация, МПК7 G01N 33/48. Способ количественной оценки уровня экспрессии катехоламин- и серотонин-рецепторных комплексов на поверхности лейкоцитов / П. В. Сарап, Ю. С. Винник, Н. С. Миноранская и др. ; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – № 2007119750/15; заявл. 28.05.07; опубл. 27.12.09, Бюл. №36. – (CD-ROM).
43. Пат. 2497124 Российская Федерация, МПК7 G01N 33/53. Способ подбора иммуностропных препаратов для лечения пациентов с urgentной хирургической патологией органов брюшной полости / П. В. Сарап, Ю. С. Винник, А. А. Останин ; заявитель и патентообладатель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. – № 2012115835/17 ; заявл. 19.04.2012; опубл. 27.10.2013, Бюл. №30. – (CD-ROM).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКЛ	– абсолютное количество лимфоцитов в мкл крови
ДК	– дистанция от центра кластера
ИК	– индекс Kerdö
ИЛ-1-РА	– рецепторный антагонист интерлейкина-1 (IL-1F3)
ИЛ-4	– интерлейкин-4
ИЛ-8	– интерлейкин-8 (СХС)
ИС	– индекс стресса по Л. Х. Гаркави
ИТЛС	– иммуотропные лекарственные средства
ИТТ	– иммуотропная терапия
КФН	– количество фагоцитирующих нейтрофилов
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
МИП	– мангеймский индекс перитонита
МОК	– минутный объём кровотока
СМП	– среднемолекулярные пептиды
ТС	– показатель тяжести состояния
УХП	– ургентная хирургическая патология
Ф	– факторы, рассчитанные при факторном анализе
ФИ	– фагоцитарный индекс
ФНО- α	– фактор некроза опухоли- α (TNF/TNFSF2)
ФЧ	– фагоцитарное число
ХЭ	– холинэстераза
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
ЧПН	– число признаков напряженности адаптационных реакций
abs	– абсолютное количество клеток в мкл крови
ACS	– доля достоверных значений коэффициентов корреляции Спирмена
APACHE II	– шкала тяжести состояния APACHE II
AUC	– площадь под кривой
CA-R	– интенсивность экспрессии катехоламин-рецепторных комплексов на лейкоцитах
CARS	– синдром компенсаторного антивоспалительного ответа
CFT	– F-критерий Кокса
CMT	– тест Кокса–Мантеля
GWT	– обобщенный Геханом критерий Вилкоксона
L	– абсолютное количество лейкоцитов
LRT	– ранговый критерий Мантеля–Хенцеля
MODS	– шкала тяжести состояния MODS
OCV	– значение «точки отсечения»
PDR	– показатель вероятности летального исхода
PPWT	– обобщенный Peto R. и Peto J. критерий Вилкоксона
rS	– коэффициент корреляции Спирмена
SAPS II	– шкала тяжести состояния SAPS II
SIRS	– синдром системного воспалительного ответа
SOFA	– шкала тяжести состояния SOFA
ST-R	– интенсивность экспрессии серотонин-рецепторных комплексов на лейкоцитах
η^2	– сила влияния фактора