РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) RU (11) 2 497 124 (13) C1

(51) МПК
G01N 33/53 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2012115835/15, 19.04.2012**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.04.2012

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **19.04.2012**

(45) Опубликовано: **27.10.2013** Бюл. № **30**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **САРАП П.В.и др. Системообразующие показатели динамики состояния пациентов с ургентной хирургической патологией при применении иммунотропных препаратов. - Новости хирургии, 2010, № 5, том 18, с.54-62. RU 235948 C1, 20.04.2009. RU 2052192 C1, 10.01.1996. RU 2243563 C2, 27.12.2004.**

Адрес для переписки:
660022, г.Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, КрасГМУ, патентный отдел

(72) Автор(ы):
Сарап Павел Владимирович (RU),
Винник Юрий Семенович (RU),
Останин Александр Анатольевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ "КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (RU)

RU 2497124 C1

(54) СПОСОБ ПОДБОРА ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С УРГЕНТНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к медицине, а именно к клинической иммунологии, и может быть использовано для подбора иммунотропных препаратов у пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости. Задачей предлагаемого способа является подбор наиболее эффективных иммунотропных препаратов или их комбинаций для иммунокоррекции у пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости. Поставленную задачу решают за счет того, что рассчитывают значения пятнадцати главных компонент, определяющих организацию показателей иммунного статуса, затем определяют принадлежность показателей пациента к кластеру главных компонент, рассчитывают дистанцию показателей пациента от центра кластера главных компонент, затем вычисляют эффективность каждого из препаратов, затем рассчитывают значения de TCmax с различным количеством наиболее эффективных препаратов, после чего определяют наибольшее из полученных значений de TCmax, которому соответствует наиболее эффективный препарат или сочетание препаратов для иммунотропной терапии. Способ позволяет осуществлять подбор оптимального состава иммунотропной терапии с использованием как одного, так и нескольких препаратов в оптимальных сочетаниях. 14 табл.

RU 2497124 C1

RUSSIAN FEDERATION

(19) RU (11) 2 497 124 (13) C1

(51) Int. Cl.
G01N 33/53 (2006.01)

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2012115835/15, 19.04.2012**

(24) Effective date for property rights:
19.04.2012

Priority:
(22) Date of filing: **19.04.2012**

(45) Date of publication: **27.10.2013 Bull. 30**

Mail address:
660022, g.Krasnojarsk, ul. Partizana Zheleznjaka, 1, KrasGMU, patentnyj otdel

(72) Inventor(s):
Sarap Pavel Vladimirovich (RU),
Vinnik Jurij Semenovich (RU),
Ostanin Aleksandr Anatol'evich (RU)

(73) Proprietor(s):
GOSUDARSTVENNOE BJuDZhETNOE OBRAZOVATEL'NOE UChREZhDENIE VYSShEGO PROFESSIONAL'NOGO OBRAZOVANIJa "KRASNOJaRSKIJ GOSUDARSTVENNYJ MEDITsINSKIJ UNIVERSITET IMENI PROFESSORA V.F. VOJNO-JaSENETsKOGO" MINISTERSTVA ZDRAVOOKhRANENIJa I SOTsIAL'NOGO RAZVITIJa ROSSIJSKOJ FEDERATsII (RU)

(54) METHOD FOR SELECTING IMMUNOTROPIC PREPARATIONS FOR TREATING PATIENTS WITH URGENT SURGICAL PATHOLOGY OF ABDOMINAL ORGANS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: object of the presented method is selecting the most effective immunotropic preparations or combinations thereof for the purpose of immunocorrection in the patients with an urgent surgical pathology of abdominal organs. The set object is achieved by calculating the fifteen major components describing the requirements to the immune status, then identifying the patient's values as one of the major component clusters, determining a distance of the patinet's values and the centre of the major component clusters; then assessing the efficacy of each preparation; calculating the de TCmax values with variations of the most effective preparations; that is followed by specifying the maximum de TCmax value corresponding to the most effective preparation or combination thereof for the immunotropic therapy.

EFFECT: method enables selecting the optimal combination of the immunotropic therapy with using either one, or more than one preparations in the optimal combination.

14 tbl

RU 2497124 C1

RU 2497124 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к клинической иммунологии, и может быть использовано для подбора иммунотропных препаратов у пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости.

Состояние иммунной системы у пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости во многом определяет характер течения послеоперационного периода, исход заболевания и сроки выздоровления [1, 2], а применение препаратов, воздействующих на компоненты иммунной системы, является перспективным направлением комплексного лечения.

Вторичные иммунодефицита у этой категории пациентов включают дефекты клеточного, гуморального, фагоцитарного звеньев иммунной системы и протекают с изменением продукции цитокинов и нарушениями внутриклеточного обмена [1, 3]. Для устранения нарушений иммунной системы в составе комплексного лечения целесообразно применение различных типов иммунотропных лекарственных средств (ИТЛС): иммунокорректоров, иммуномодуляторов, препаратов иммуноглобулинов и антиоксидантов [4, 5].

Однако подбор иммунотропных препаратов является достаточно сложной задачей, поскольку требует индивидуальной оценки ключевых факторов, определяющих состояние иммунитета пациента. Сложность организации иммунной системы обусловлена большим количеством компонентов, входящих в ее состав, недостаточной изученностью всех аспектов взаимодействия между ними [6], что требует рассмотрения иммунной системы как открытой [7], свободно обменивающейся информацией и энергией с внешней (по отношению к ней) средой. Перспективным представляется оценка иммунной системы с позиций современного системного анализа, изучающего принципы организации сложных систем и особенности свойств входящих в их состав элементов [7, 8]. Согласно его положениям, любые системы постоянно испытывают различные внешние и/или внутренние воздействия, вследствие чего их элементы вынужденно изменяют свои свойства. Точка, характеристики элементов в которой являются оптимальными для компенсации внешних влияний, становится так называемым центром кристаллизации, вокруг которого возникает уплотнение данных вследствие стремления элементов улучшить свои характеристики. Таким образом, формируется группа сходных элементов - кластер [7, 8, 9]. Обычно на систему действует не один внешний фактор, а их сочетание. Поэтому таких кластеров в открытой системе может быть множество. Образование отличных друг от друга кластеров, применительно к медицинским данным, можно считать функциональными стадиями организации гомеостаза [10]. Одним из основных следствий образования кластеров является зависимость характеристик элемента от расстояния до центра кристаллизации (т.е. дистанции от центра кластера - ДК) [8], в том числе это связано и с прогнозом исхода заболевания у пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости [11, 12].

Новые представления об организации иммунной системы представляют интерес с точки зрения использования для подбора иммунокорректоров.

Известны способы выбора препаратов для иммунокоррекции, обладающие следующими особенностями выполнения:

1. Способ выбора препарата для иммунокоррекции [13], основанный на определении модифицирующего действия препаратов на экспрессию комплекса дифференцировочных антигенов CD3, CD4, CD8, CD38, HLA 1; преимущество при назначении имеет препарат, оптимально корректирующий соотношение $CD4^+/CD8^+$;

способ предусматривает также балльную оценку действия препаратов на экспрессию всех указанных антигенов.

Недостатками указанного способа являются: 1) необходимость дополнительного проведения тестов in vitro; 2) необходимость дополнительных лабораторных исследований; 3) невозможность выбора сочетания препаратов для комбинированной иммунотерапии.

2. Способ индивидуального подбора иммунокорректоров для лечения больных перитонитом [14], основанный на оценке изменения активности дегидрогеназ лимфоцитов периферической крови, инкубированных с терапевтической концентрацией препаратов по сравнению с контролем, с последующей оценкой предполагаемой эффективности препаратов с использованием регрессионной модели. По результатам оценки возможно применение пирацетама, реамберина, глутоксима.

Недостатками указанного способа являются: 1) необходимость дополнительного проведения тестов in vitro; 2) необходимость дополнительных лабораторных исследований; 3) способ предназначен для подбора иммунокорректоров только у пациентов с распространенным перитонитом и не может быть использован для подбора препаратов у пациентов с более широкими нозологическими характеристиками; 4) невозможность выбора наиболее эффективного сочетания препаратов для комбинированной иммунотерапии; 5) ограниченный перечень подбираемых препаратов, что не позволяет осуществлять подбор при индивидуальной непереносимости или других противопоказаниях к применению двух и более препаратов.

Задачей предлагаемого способа является подбор наиболее эффективных иммунотропных препаратов или их комбинаций для иммунокоррекции у пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости с использованием даларгина, пентоксифиллина, пирацетама, милдроната, глутоксима, реамберина, тимогена, имунофана, полиоксидония, ронколейкина, реаферона ЕС липинта, иммуноглобулина.

Поставленную задачу решают за счет того, что дополнительно рассчитывают значения пятнадцати главных компонент (ГК-1-ГК-15), определяющих организацию показателей иммунного статуса, по формулам:

ГК-1=-8,18+0,03*L+1,74*10^{-3}*abs $CD3^+$+1,87*10^{-3}*abs $CD4^+$+1,82*10^{-3}*abs $CD8^+$+ +1,71*10^{-3} *abs $CD16^+$-5,51*10^{-5}*abs $CD16^+$н+3,90*10^{-3}*abs $CD20^+$+2,75*10^{-3}*abs $CD25^+$+ +1,48*10^{-3}*abs $CD38^+$+1,56*10^{-3}*abs $CD95^+$+1,11*10^{-5}*ЧФН+0,06*IgG+0,95*IgA+ +8,06*10^{-3}*IgM-5,76*10^{-4}*ЦИК;

ГК-2=-4,16+0,19*L+1,28*10^{-4}*abs $CD3^+$-3,56*10^{-4}*abs $CD4^+$-4,93*10^{-4}*abs $CD8^+$- -4,27*10^{-4}*abs $CD16^+$+2,93*10^{-4}*abs $CD16^+$н-7,51*10^{-4}*abs $CD20^+$+9,12*10^{-4}*abs $CD25^+$- -5,55*10^{-4}*abs $CD38^+$-3,82*10^{-4}*abs $CD95^+$+2,43*10^{-4}*ЧФН-0,03*IgG+0,87*IgA+ +2,33*10^{-3}*IgM-3,15*10^{-3}*ЦИК;

ГК-3=-5,38+0,02*L-8,70*10^{-6}*abs $CD3^+$-7,11*10^{-4}*abs $CD4^+$+2,27*10^{-4}*abs $CD8^+$+ +9,17*10^{-5}*abs $CD16^+$+4,74*10^{-5}*abs $CD16^+$н-6,46*10^{-5}*abs $CD20^+$+2,90*10^{-4}*abs $CD25^+$- -1,09*10^{-3}*abs $CD38^+$-3,87*10^{-4}*abs $CD95^+$+2,94*10^{-5}*ЧФН+0,20*IgG+0,85*IgA- -0,04*IgM+0,02*ЦИК;

ГК-4=-4,75+0,09*L+2,67*10^{-5}*abs $CD3^+$-2,22*10^{-4}*abs $CD4^+$-1,31*10^{-3}*abs $CD8^+$- -6,42*10^{-4}*abs $CD16^+$-3,48*10^{-5}*abs $CD16^+$н+1,39*10^{-4}*abs $CD20^+$+1,51*10^{-3}*abs $CD25^+$- -1,70*10^{-3}*abs $CD38^+$-9,36*10^{-4}*abs $CD95^+$-1,13*10^{-4}*ЧФН+0,18*IgG+0,67*IgA+ +0,07*IgM+0,02*ЦИК;

ГК-5=-2,97+5,55*10^{-3}*L-9,24*10^{-5}*abs $CD3^+$-1,08*10^{-3}*abs $CD4^+$+1,49*10^{-4}*abs $CD8^+$+ +5,82*10^{-5}*abs $CD16^+$+1,04*10^{-4}*abs $CD16^+$н-1,82*10^{-5}*abs $CD20^+$+1,21*10^{-4}*abs $CD25^+$- -9,17*10^{-4}*abs $CD38^+$-1,61*10^{-4}*abs $CD95^+$-1,16*10^{-5}*ЧФН+0,16*IgG+0,86*IgA+ +0,03*IgM-0,02*ЦИК;

ГК-6=-4,00+0,1*L-1,25*10^{-5}*abs $CD3^+$-1,66*10^{-4}*abs $CD4^+$-1,29*10^{-3}*abs $CD8^+$- -3,12*10^{-4}*abs $CD16^+$-1,32*10^{-4}*abs $CD16^+$н+6,20*10^{-5}*abs $CD20^+$+1,69*10^{-3}*abs $CD25^+$- -7,64*10^{-4}*abs $CD38^+$-8,37*10^{-4}*abs $CD95^+$-1,09*10^{-4}*ЧФН+0,29*IgG+0,67*IgA-0,03*IgM- -0,02*ЦИК;

ГК-7=-2,40+0,04*L-1,19*10^{-3}*abs $CD3^{+}$-3,08*10^{-3}*abs $CD4^{+}$-2,99*10^{-3}*abs $CD8^{+}$+ +7,00*10^{-6}*abs $CD16^{+}$-2,54*10^{-4}*abs $CD16^{+}$н+2,21*10^{-3}*abs $CD20^{+}$+2,67*10^{-3}*abs $CD25^{+}$+ +1,10*10^{-3}*abs $CD38^{+}$+2,26*10^{-3}*abs $CD95^{+}$+8,15*10^{-5}*ЧФН-0,02*IgG+0,98*IgA+ +3,43*10^{-3}* *IgM+1,77*10^{-4}*ЦИК;

ГК-8=-2,97-6,72*10^{-5}*L+8,76*10^{-4}*abs $CD3^{+}$+6,33*10^{-4}*abs $CD4^{+}$-1,83*10^{-5}*abs $CD8^{+}$- -2,31*10^{-3}*abs $CD16^{+}$-3,08*10^{-4}*abs $CD16^{+}$н+1,67*10^{-3}*abs $CD20^{+}$+2,84*10^{-3}*abs $CD25^{+}$- -3,37*10^{-3}*abs $CD38^{+}$-1,41*10^{-3}*abs $CD95^{+}$+3,94*10^{-4}*ЧФН+0,04*IgG+0,97*IgA+ +6,95*10^{-3}*IgM-3,78*10^{-3}*ЦИК;

ГК-9=-2,34-0,05*L+1,29*10^{-4}*abs $CD3^{+}$-6,19*10^{-4}*abs $CD4^{+}$-1,99*10^{-3}*abs $CD8^{+}$+ +3,69*10^{-4}*abs $CD16^{+}$+3,38*10^{-4}*abs $CD16^{+}$н+2,34*10^{-3}*abs $CD20^{+}$+3,74*10^{-3}*abs $CD25^{+}$- -4,25*10^{-3}*abs $CD38^{+}$-7,09*10^{-4}*abs $CD95^{+}$-1,38*10^{-5}*ЧФН+3,68*10^{-3}*IgG+1,06*IgA- -4,98*10^{-3}*IgM-3,21*10^{-3}*ЦИК;

ГК-10=-1,50+0,04*L+3,52*10^{-4}*abs $CD3^{+}$+2,45*10^{-4}*abs $CD4^{+}$-5,58*10^{-5}*abs $CD8^{+}$+ +1,57*10^{-3}*abs $CD16^{+}$-1,80*10^{-4}*abs $CD16^{+}$н-5,89*10^{-3}*abs $CD20^{+}$+2,01*10^{-3}*abs $CD25^{+}$- -3,30*10^{-3}*abs $CD38^{+}$+1,27*10^{-3}*abs $CD95^{+}$+1,42*10^{-5}*ЧФН+0,02*IgG+0,94*IgA+ +6,69*10^{-3}*IgM-1,75*10^{-3}*ЦИК;

ГК-11=-2,25+0,06*L-1,56*10^{-4}*abs $CD3^{+}$-8,97*10^{-4}*abs $CD4^{+}$-1,20*10^{-3}*abs $CD8^{+}$+ +2,88*10^{-3}*abs $CD16^{+}$-1,87*10^{-4}*abs $CD16^{+}$н+1,17*10^{-3}*abs $CD20^{+}$+1,72*10^{-3}*abs $CD25^{+}$- -4,68*10^{-4}*abs $CD38^{+}$-4,88*10^{-3}*abs $CD95^{+}$+8,25*10^{-5}*ЧФН+2,76*10^{-3}*IgG+0,94*IgA+ +8,10*10^{-3}*IgM-1,48*10^{-3}*ЦИК;

ГК-12=-2,22+6,30*10^{-3}*L+3,43*10^{-4}*abs $CD3^{+}$-5,22*10^{-4}*abs $CD4^{+}$+1,81*10^{-4}*abs $CD8^{+}$- -1,67*10^{-3}*abs $CD16^{+}$+3,20*10^{-5}*abs $CD16^{+}$н-2,67*10^{-3}*abs $CD20^{+}$+2,55*10^{-3}*abs $CD25^{+}$+ +4,31*10^{-3}*abs $CD38^{+}$-2,62*10^{-3}*abs $CD95^{+}$-8,95*10^{-5}*ЧФН+0,02*IgG+0,98*IgA+ +3,57*10^{-3}*IgM-7,82*10^{-4}*ЦИК;

ГК-13=-2,31+0,02*L-2,95*10^{-5}*abs $CD3^{+}$-3,99*10^{-3}*abs $CD4^{+}$+3,50*10^{-3}*abs $CD8^{+}$+ +1,93*10^{-4}*abs $CD16^{+}$-1,59*10^{-5}*abs $CD16^{+}$н+2,11*10^{-4}*abs $CD20^{+}$-7,26*10^{-5}*abs $CD25^{+}$- -7,80*10^{-4}*abs $CD38^{+}$-1,14*10^{-4}*abs $CD95^{+}$-1,36*10^{-5}*ЧФН+0,02*IgG+0,97*IgA+ +4,43*10^{-3}*IgM-1,52*10^{-3}*ЦИК;

ГК-14=-2,09+0,12*L+5,68*10^{-4}*abs $CD3^{+}$-2,96*10^{-3}*abs $CD4^{+}$+1,69*10^{-3}*abs $CD8^{+}$- -7,01*10^{-4}*abs $CD16^{+}$-1,20*10^{-4}*abs $CD16^{+}$н+1,31*10^{-3}*abs $CD20^{+}$+3,27*10^{-3}*abs $CD25^{+}$- -4,00*10^{-3}* *abs $CD38^{+}$-1,49*10^{-3}*abs $CD95^{+}$-1,83*10^{-4}*ЧФН+0,02*IgG+0,87*IgA+1,58*10^{-3}*IgM- -1,69*10^{-3}*ЦИК;

ГК-15=-2,22+0,06*L+3,34*10^{-3}*abs $CD3^{+}$-2,89*10^{-3}*abs $CD4^{+}$-3,02*10^{-3}*abs $CD8^{+}$- -2,20*10^{-4}* *abs $CD16^{+}$-7,26*10^{-5}*abs $CD16^{+}$н-2,06*10^{-4}*abs $CD20^{+}$+1,05*10^{-3}*abs $CD25^{+}$- -1,06*10^{-3}* *abs $CD38^{+}$-6,29*10^{-4}*abs $CD95^{+}$-8,45*10^{-5}*ЧФН+0,02*IgG+0,93*IgA+ +1,74*10^{-3}*IgM-1,61*10^{-3}*ЦИК;

затем определяют принадлежность показателей пациента к кластеру главных компонент, для чего рассчитывают значения показателей Дистанция КГК-1-Дистанция КГК-6 пациента для каждого кластера (1-6) по формулам:

Дистанция КГК-1 = $\{[(-0{,}15 - ГК\text{-}1_п)^2 + (-0{,}51 - ГК\text{-}2_п)^2 + (-0{,}62 - ГК\text{-}3_п)^2 + (0{,}38 - ГК\text{-}4_п)^2] / 4\}^{0{,}5}$;

Дистанция КГК-2 = $\{[(8{,}05 - ГК\text{-}1_п)^2 + (1{,}56 - ГК\text{-}2_п)^2 + (-0{,}19 - ГК\text{-}3_п)^2 + (-0{,}61 - ГК\text{-}4^п)^2] / 4\}^{0{,}5}$;

Дистанция КГК-3 = $\{[(-2{,}85 - ГК\text{-}1_п)^2 + (-0{,}18 - ГК\text{-}2_п)^2 + (-0{,}08 - ГК\text{-}3_п)^2 + (-0{,}24 - ГК\text{-}4_п)^2] / 4\}^{0{,}5}$

Дистанция КГК-4 = $\{[(2{,}80 - ГК\text{-}1_п)^2 + (-0{,}22 - ГК\text{-}2_п)^2 + (-0{,}03 - ГК\text{-}3_п)^2 + (-0{,}11 - ГК\text{-}4_п)^2] / 4\}^{0{,}5}$;

Дистанция КГК-5 = $\{[(0{,}11 - ГК\text{-}1_п)^2 + (-1{,}06 - ГК\text{-}2_п)^2 + (1{,}52 - ГК\text{-}3_п)^2 + (-0{,}14 - ГК\text{-}4_п)^2] / 4\}^{0{,}5}$;

Дистанция КГК-6 = $\{[(-1{,}07 - ГК\text{-}1_п)^2 + (3{,}21 - ГК\text{-}2_п)^2 + (0{,}19 - ГК\text{-}3_п)^2 + (0{,}09 - ГК\text{-}4_п)^2] / 4\}^{0{,}5}$

(где $ГК\text{-}1_п$-$ГК\text{-}4_п$ - значения главных компонент показателей пациента соответственно);

меньшее значение дистанции КГК (соответствующее кластерной принадлежности показателей пациента) используют в расчетах назначения оптимальной иммунотропной терапии; затем вычисляют эффективность каждого из препаратов (de TC) по формулам:

de $TC_{Даларгин}$= -1,4867 +2,5585*abs $CD25^+$ / abs $CD38^+$ +1,8986*ГК-12 +0,0451*L - - 0,3572*ГК-4 +0,0010*abs $CD25^+$ + 0,0059*$CD4^+$ - 0,1469*Панкреонекроз + +0,1767*Сепсис +0,0195*ГК-2 +0,2475*$CD38^+$ +0,0203*ФИ +0,1686*Ln(ДК) + +0,0015*abs $CD4^+$ -0,0154*$Кластер^2$ -0,0494*ИС +0,0118*abs $CD95^+$ + +0,3065*Дистанция КГК -0,3786*Аппендицит -0,8129*ГК-10 -0,0485*ГК-5 + +0,0428*$CD16^+$ +0,0029*abs $CD20^+$ -0,3142*$CD95^+$ -2,5492*abs $CD38^+$ / abs $CD95^+$ + +0,2406*Гнойный перитонит -0,1667*Разлитой перитонит -0,1746*СПОН + +0,1032*ГК-6 -0,6113*ГК-9 -0,1417*$CD25^+$ +0,0328*ЛИИос -0,1157*ЧПН-Гаркави + +0,0031*ВЛИ -0,9264*abs $CD25^+$ / abs $CD95^+$ +0,0071*ИК +0,0294*$CD3^+$ - -0,0018*abs $CD3^+$ -0,0001*МОК -0,0083*abs $CD38^+$ -0,0157*ЛИИх + 0,5509*Кластер - -0,0082*$CD16^+$н +0,0019*ДК +0,0172*КГК -0,1035*Перитонит -0,1406*ГК-8 - -0,4258*Тяжёлый сепсис +0,0132*ЛИИкк -0,1230*ССВР -0,3113*ГК-1 -0,2786*ГК-7;

de $TC_{Пентоксифиллин}$= 3,8450 +1,4703*ГК-11 +0,0112*ВЛИ +0,0762*ГК-3 +0,2434*ГК-2 - -0,0803*ЛИИкк-0,0057*ДК -0,0558*$CD25^+$ -1,731917*abs CD38+ /abs $CD95^+$ + +0,0003*abs $CD4^+$ +0,0445*ЧПН-Гаркави -0,0432*ГК-13;

de $TC_{Пирацетам}$= -9,6178 +0,0039*abs $CD25^+$ -0,1598*Несостоятельность + +2,0360*abs $CD25^+$ /abs $CD38^+$ -0,3366*ЧПН-Гаркави +0,0062*ФИ - -0,0958*Аппендицит -0,0113*abs $CD95^+$ -1,4429*ГК-13 +0,0412*$CD3^+$ +0,0127*ВЛИ + +0,9334*Кластер +0,0287*$CD20^+$ +0,0015*АКЛ +0,0943*Перитонит -0,2442*ИС + +0,7152*abs $CD25^+$ / abs $CD95^+$ -1,9318*ГК-7 +0,0263*$CD16^+$ +0,0005*ИК - -0,4472*ГК-9 -0,0813*ТС -1,0728*ГК-15 -0,3034*Диффузный перитонит - -0,0515*Дистанция КГК -0,0903*$CD95^+$ -0,1170*L -0,1832*$CD25^+$ +0,0250*abs $CD38^+$ + +0,0166*ЛИИкк -0,0396*ЛИИх -1,1109*СПОН +0,3508*ГК-3 -0,0216*$CD8^+$ - -0,0165*$CD16^+$н -0,0001*МОК -1,6505*ГК-1 -0,0692*ГК-4 +0,0671*ЛИИос + +0,2398*$CD38^+$ -2,6989*abs $CD38^+$ / abs $CD95^+$ +2,7330*ГК-8 -0,6067*Сепсис + +0,2674*ССВР +0,3624*Тяжёлый сепсис -0,0776*Гнойный перитонит + +0,0245*abs $CD16^+$ -0,0510*$Кластер^2$ -0,4622*ГК-6 -3,9193*ГК-11 +0,2313*ГК-2 - +1,0731*ГК-10 -0,0164*abs $CD4^+$ -0,2293*Разлитой перитонит +0,0375*Ln(ДК);

de $TC_{Милдронат}$= 0,6718 +0,0632*$CD25^+$ -1,1986*ГК-12 -0,3115*Аппендицит - -0,2097*ГК-4 +0,1182*$CD20^+$ -0,0047*ДК -0,0449*СПОН +0,8151*ГК-14 - -0,5171*Несостоятельность +0,0200*abs $CD38^+$ -0,0101*abs $CD25^+$ -1,1193*ССВР + +0,0536*Дистанция КГК -0,1006*КГК +0,1101*ГК-3 -0,0086*abs $CD20^+$ +0,0030*ИК - -0,1125*$CD38^+$ -0,0274*$CD8^+$ -0,3805*Перитонит +1,9443*Сепсис +0,3880*ЛИИос - +0,0081*abs $CD16^+$ -0,1806*ЛИИкк +0,0006*abs $CD4^+$ +0,1035*ЧПН-Гаркави - -1,1473*Тяжёлый сепсис +0,0236*ФИ -0,9323*ГК-8 -0,0863*$CD95^+$ -0,0041*ЛИИх + +0,6081*ГК-1 +0,0452*$CD16^+$ -0,1714*Гнойный перитонит +0,3878*ГК-13 +1,1750*ГК-10 +0,0115*$Кластер^2$ +1,2385*abs CD25+ / abs $CD95^+$ +0,0796*Диффузный перитонит;

de $TC_{Глутоксим}$= -0,8049 + 0,0270*$CD25^+$- 0,0012*abs $CD16^+$ -1,1371*Разлитой перитонит - 0,2721*ГК-14 - 0,0597*ЛИИос - 0,0160*ФИ + 0,0874*ГК-6 - -0,3835*Панкреонекроз + 0,0137*$CD20^+$ + 0,0940*ЛИИкк - 0,0229*$CD16^+$н - -0,6322* abs $CD25^+$ / abs $CD95^+$ - 0,0008*abs $CD3^+$ + 0,1459*Несостоятельность + +0,0623*$CD8^+$ - 0,0138*ДК + 1,0107*Ln(ДК) - 1,4690*ССВР + 0,1223*L + +0,0091*Дистанция КГК + 0,6579*Тяжёлый сепсис - 0,2892*ГК-8 + 0,0001*МОК + +0,2932*Сепсис + 0,0465*КГК - 0,9614*abs $CD38^+$ / abs $CD95^+$ -0,0001*ЧФН + +0,1830*Аппендицит - 0,0003*abs $CD4^+$ + 0,0155*Кластер;

de $TC_{Реамберин}$= -9,5120 -3,6950*abs $CD25^+$ / abs $CD38^+$ +0,3824*Разлитой перитонит - 0,0286*ФИ -4,6081*10^{-5}*ЧФН +1,2779*Несостоятельность + +0,2343*Дистанция КГК +0,0761*ГК-4 +0,0065*$CD16^+$н +0,1921*КГК +0,1933*ГК-14+ +2,3706*Ln(ДК) -0,7254*Тяжёлый сепсис +0,0926*$Кластер^2$ +0,0060*abs $CD16^+$ + +0,1399*$CD4^+$ -0,0263*ВЛИ -0,0353*ДК +0,0033*abs $CD20^+$ +0,2352*Кластер + +0,4664*ТС +0,5194*ГК-8 +0,5265*Диффузный перитонит - -0,2712*Гнойный перитонит -0,0911*Аппендицит -0,0015*abs $CD3^+$ + +0,0082*$CD95^+$ -0,0047*ЛИИх;

de $TC_{Тимоген}$= 35,3481+2,5558*ТС -1,0058*Разлитой перитонит -0,0749*ГК-5 + +0,1573*$CD3^+$ +0,0197*ИК -0,7896*ГК-13 +1,7193*ГК-11 +0,0276*abs $CD95^+$ - -0,0808*$CD16^+$н +0,0918*ЛИИкк -0,0672*ГК-6 -0,4999*ЛИИх -0,0004*МОК - -0,0084*abs $CD25^+$ +1,2429*ГК-14 -0,0297*abs $CD38^+$ -0,3775*Гнойный перитонит - -0,0117*abs $CD3^+$ +0,2068*$CD38^+$ -0,0452*ВЛИ -0,2458*$CD95^+$+1,8314*ГК-2 - -0,0042*ДК +2,5516*ГК-1 -0,0550*ФИ +0,0314*$CD16^+$ -0,3928*$CD20^+$ -5,6336*ГК-10 + +2,9371*ИС -0,0243*abs $CD20^+$ -0,4934*L -0,5358*Кластер -0,0027*АКЛ - 0,0655*$CD8^+$;

de $TC_{Имунофан}$= 1,2076 +0,6073*ТС +0,2689*Кластер -0,2345*abs $CD38^+$ / abs $CD95^+$ + +0,0246*ГК-1 +0,2704*ГК-2 -0,0999*ЛИИх -1,3580*abs $CD25^+$ / abs $CD95^+$ + +0,1458*ССВР;

de $TC_{Полиоксидоний}$= 1,2510-0,1360*ЛИИкк-0,0569*$CD8^+$ +1,0775*ГК-9 +0,0372*ВЛИ + +0,9853*Гнойный перитонит -0,1646*ЛИИх +0,9029*ТС +0,0107*ГК-1;

de $TC_{Ронколейкин}$= 0,2688 +0,0119*ДК -3,4950*10^{-5}*МОК +0,0529*L +0,0860*ГК-5;

de $TC_{Реаферон\ ЕС\ липинт}$= -4,2896 +0,2097*ЛИИкк +0,4638*Кластер + +0,0007*abs $CD16^+$н -0,5282*ГК-2 -0,9360*ГК-13 +0,0237*ФИ +0,0002*abs $CD38^+$;

de $TC_{Иммуноглобулин}$= 2,9894 -2,6015*abs $CD25^+$ / abs $CD38^+$ -0,0630*ЛИИкк - -1,3598*Несостоятельность +0,5547*Разлитой перитонит +0,0710*$CD8^+$ - +0,4018*ГК-4 -0,3781*ГК-13 -1,3132*ИС +0,2602*ГК-7 +0,2175*Перитонит

(где L - количество лейкоцитов в периферической крови (10^9/л.); ЛИИос, ЛИИкк, ЛИИх - ЛИИ по В.А. Островскому, по Я.Я. Кальф-Калифу, по С.Ф. Химич в модификации А.Л. Костюченко с соавт. соответственно; ИК - индекс Kerdö; МОК - минутный объем кровотока (мл/мин.); ИС - индекс стресса по Л.Х. Гаркави, ЧПН-Гаркави - число признаков напряженности адаптационных реакций по Л.Х. Гаркави; АКЛ - количество лимфоцитов периферической крови (мкл$^{-1}$), $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD25^+$, $CD38^+$, $CD95^+$ - доли лимфоцитов, экспрессирующих соответствующие рецепторы (%), CD16+н - доля нейтрофилов, экспрессирующих CD16 рецепторы (%), abs - абсолютные содержания соответствующих клеток иммунной системы (мкл$^{-1}$); abs $CD25^+$ /abs $CD38^+$, abs $CD25^+$/abs $CD95^+$, abs $CD38^+$/abs $CD95^+$ - соотношения количества соответствующих лимфоцитов; ФИ - фагоцитарный индекс (%), ЧФН - число фагоцитирующих нейтрофилов (мкл$^{-1}$), определяемое по формуле: ЧФН=0,1*L*СЯН*ФИ, где СЯН - содержание сегментоядерных нейтрофилов (%); Кластер - номер кластера иммунного статуса. Кластер - квадрат номера кластера иммунного статуса, ДК - дистанция от центра кластера иммунной системы, Ln(ДК) - натуральный логарифм дистанции показателей пациента от центра соответствующего кластера иммунного статуса; КГК - номер кластера главных компонент; Несостоятельность (кишечных швов). Аппендицит, Перитонит, Диффузный перитонит, СПОН, Сепсис, ССВР, Тяжелый сепсис. Гнойный перитонит. Разлитой перитонит, Панкреонекроз - признаки наличия у пациента соответствующих клинических состояний: 0 - при отсутствии, 1 - при наличии);

рассчитывают члены итогового уравнения - произведения полученных значений de ТС каждого препарата и соответствующих им коэффициентов (даларгин: 0,1856; пентоксифиллин: 0,3133; пирацетам: 0,0233; милдронат: 0,1734;

глутоксим: 0,1365; реамберин: 0,1444; тимоген: 0,0635; имунофан: 0.1468; полиоксидоний: 0,0610; ронколейкин: 0,2316; реаферон ЕС липинт: 0,0717; иммуноглобулин: 0,2379); ранжируют полученные члены итогового уравнения по убыванию. Наибольшие члены итогового уравнения соответствуют наиболее эффективным препаратам, наименьшие - наименее эффективным препаратам; затем рассчитывают значения эффективности вариантов иммунотропной терапии (de TCmax) с различным количеством (одним, двумя, тремя, четырьмя и т.д.) наиболее эффективных препаратов по формуле:

$$\text{de TCmax} = 0{,}5973 + 0{,}1856*\text{de TC}_{\text{Даларгин}} + 0{,}3133*\text{de TC}_{\text{Пентоксифиллин}} + +0{,}0233*\text{de TC}_{\text{Пирацетам}} + 0{,}1734*\text{de TC}_{\text{Милдронат}} + 0{,}1365*\text{de TC}_{\text{Глутоксим}} + +0{,}1444*\text{de TC}_{\text{Реамберин}} + 0{,}0635*\text{de TC}_{\text{Тимоген}} + 0{,}1468*\text{de TC}_{\text{Имунофан}} + +0{,}0610*\text{de TC}_{\text{Полиоксидоний}} + 0{,}2316*\text{de TC}_{\text{Ронколейкин}} + 0{,}0717*\text{de TC}_{\text{Реаферон ЕС липинт}} + +0{,}2379*\text{de TC}_{\text{Иммуноглобулин}} - 0{,}0763*\text{Число ИТЛС}^2 - 0{,}0010*\text{ДК} + 0{,}0617*\text{Кластер} + +0{,}3092*\text{ТС} + 0{,}0053*\text{ ГК-2} - 0{,}1395*\text{ГК-5} - 0{,}1598*\text{ГК-14}$$

(где Число ИТЛС^2 - квадрат числа иммунотропных препаратов);

после чего определяют наибольшее из полученных значений эффективности вариантов иммунотропной терапии de TCmax, которому соответствует наиболее эффективный препарат или комбинация препаратов.

Способ осуществляют в три этапа. На первом этапе учитывают наличие либо отсутствие у пациента клинико-нозологические характеристик: аппендицита; перитонита, диффузного перитонита, разлитого перитонита, гнойного перитонита [15]; панкреонекроза, несостоятельности кишечных швов; синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), сепсиса, тяжелого сепсиса, синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [16].

Учитывают тяжесть состояния пациента, оцененную с помощью шкалы SAPS II [17] и показателей ТС и ВЛИ [11, 12].

Учитывают лабораторные показатели пациента: количество лейкоцитов (L) и лимфоцитов (АКЛ) в периферической крови, показатели лейкоцитарных индексов интоксикации (ЛИИ): по Я.Я. Кальф-Калифу (ЛИИкк), по В.К. Островскому (ЛИИос), по С.Ф. Химич в модификации А.Л. Костюченко с соавт.(ЛИИх) [18]; индекс стресса по Л.Х. Гаркави (ИС) и число признаков напряженности адаптационных реакций по Л.Х. Гаркави (ЧПН-Гаркави) [19]; индекс Kerdö (ИК) и минутный объем кровотока (МОК) [20].

Учитывают следующие лабораторные показатели иммунного статуса: уровень экспрессии на лимфоцитах молекул: CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD38, CD95, экспрессию CD16 молекул на нейтрофилах (CD16+$_н$) и абсолютные количества этих клеток (abs); соотношения количества лимфоцитов: abs CD25+/abs CD38+, abs CD25+ /abs CD95+, abs CD38+/abs CD95+; содержание иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови; фагоцитарный индекс (ФИ) и число фагоцитирующих нейтрофилов (ЧФН) в мкл крови.

Техническим результатом является индивидуальный подбор наиболее эффективного препарата или их сочетания для проведения иммунокоррекции у больных с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости.

Предложенный способ позволяет подбирать для иммунотропной терапии следующие препараты или их сочетания: пирацетам, милдронат, имунофан, иммуноглобулин, даларгин, пентоксифиллин, реамберин, тимоген, полиоксидоний, реаферон ЕС липинт, глутоксим, ронколейкин.

На втором этапе с помощью уравнений множественной регрессии вычисляют эффективность каждого из препаратов.

Предварительно рассчитывают значения пятнадцати главных компонент, определяющих организацию показателей иммунного статуса, по формулам вида:

ГК = С + k1*L + k2*abs CD3$^+$ + k3*abs CD4$^+$ + k4*abs CD8$^+$ + k5*abs CD16$^+$ + + k6*abs CD16$^+$н + k7*abs CD20$^+$ + k8*abs CD25$^+$ + k9*abs CD38$^+$ + k10*abs CD95$^+$ + + k11*ЧФН + k12*IgG + k13*IgA + k14*IgM + k15*ЦИК,

где ГК - значение главной компоненты,

С - свободный член уравнения.

L - количество лейкоцитов в периферической крови (10^9/л),

k1, k2, k3, k4, k5, k6, k7, k8, k9, k10, k11, k12, k13, k14, k15 - коэффициенты уравнения регрессии,

abs CD3$^+$, abs CD4$^+$, abs CD8$^+$, abs CD16$^+$, abs CD20$^+$, abs CD25$^+$, abs CD38$^+$, abs CD95$^+$ - абсолютные содержания лимфоцитов, abs CD16$^+$н - абсолютное содержание нейтрофилов, экспрессирующих соответствующие CD-антигены (мкл$^{-1}$),

ЧФН - число фагоцитирующих нейтрофилов (мкл$^{-1}$),

IgG, IgA, IgM - содержание соответствующих иммуноглобулинов в сыворотке крови (г/л),

ЦИК - содержание циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови (у.е.).

Показатель ЧФН в мкл крови рассчитывают по формуле:

ЧФН=0,1*L*СЯН*ФИ,

где L - количество лейкоцитов в периферической крови (10^9/л), СЯН - содержание сегментоядерных нейтрофилов (%), ФИ - фагоцитарный индекс (%).

Коэффициенты для расчета значений главных компонент приведены в таблицах 1-3.

Таблица 1

Коэффициенты уравнения регрессии для расчёта значений 1-5 главных компонент

Показатели	ГК-1	ГК-2	ГК-3	ГК-4	ГК-5
Свободный член уравнения	-8,18	-4,16	-5,38	-4,75	-2,97
L	0,03	0,19	0,02	0,09	$5,55*10^{-3}$
abs CD3+	$1,74*10^{-3}$	$1,28*10^{-4}$	$-8,70*10^{-6}$	$2,67*10^{-5}$	$-9,24*10^{-5}$
abs CD4+	$1,87*10^{-3}$	$-3,56*10^{-4}$	$-7,11*10^{-4}$	$-2,22*10^{-4}$	$-1,08*10^{-3}$
abs CD8+	$1,82*10^{-3}$	$-4,93*10^{-4}$	$2,27*10^{-4}$	$-1,31*10^{-3}$	$1,49*10^{-4}$
abs CD16+	$1,71*10^{-3}$	$-4,27*10^{-4}$	$9,17*10^{-5}$	$-6,42*10^{-4}$	$5,82*10^{-5}$
abs CD16+н	$-5,51*10^{-5}$	$2,93*10^{-4}$	$4,74*10^{-5}$	$-3,48*10^{-5}$	$1,04*10^{-4}$
abs CD20+	$3,90*10^{-3}$	$-7,51*10^{-4}$	$-6,46*10^{-5}$	$1,39*10^{-4}$	$-1,82*10^{-5}$
abs CD25+	$2,75*10^{-3}$	$9,12*10^{-4}$	$2,90*10^{-4}$	$1,51*10^{-3}$	$1,21*10^{-4}$
abs CD38+	$1,48*10^{-3}$	$-5,55*10^{-4}$	$-1,09*10^{-3}$	$-1,70*10^{-3}$	$-9,17*10^{-4}$
abs CD95+	$1,56*10^{-3}$	$-3,82*10^{-4}$	$-3,87*10^{-4}$	$-9,36*10^{-4}$	$-1,61*10^{-4}$
ЧФН	$1,11*10^{-5}$	$2,43*10^{-4}$	$2,94*10^{-5}$	$-1,13*10^{-4}$	$-1,16*10^{-5}$
IgG	0,06	-0,03	0,20	0,18	0,16
IgA	0,95	0,87	0,85	0,67	0,86
IgM	$8,06*10^{-3}$	$2,33*10^{-3}$	-0,04	0,07	0,03
ЦИК	$-5,76*10^{-4}$	$-3,15*10^{-3}$	0,02	0,02	-0,02

Примечание: коэффициенты со значениями меньше 0,01 представлены числами в форме мантиссы и показателя степени.

Таблица 2

Коэффициенты уравнения регрессии для расчёта значений 6-10 главных компонент

Показатели	ГК-6	ГК-7	ГК-8	ГК-9	ГК-10
Свободный член уравнения	-4,00	-2,40	-2,97	-2,34	-1,50
L	0,10	0,04	$-6,72*10^{-5}$	-0,05	0,04
abs CD3+	$-1,25*10^{-5}$	$-1,19*10^{-3}$	$8,76*10^{-4}$	$1,29*10^{-4}$	$3,52*10^{-4}$
abs CD4+	$-1,66*10^{-4}$	$-3,08*10^{-3}$	$6,33*10^{-4}$	$-6,19*10^{-4}$	$2,45*10^{-4}$
abs CD8+	$-1,29*10^{-3}$	$-2,99*10^{-3}$	$-1,83*10^{-5}$	$-1,99*10^{-3}$	$-5,58*10^{-5}$
abs CD16+	$-3,12*10^{-4}$	$7,00*10^{-6}$	$-2,31*10^{-3}$	$3,69*10^{-4}$	$1,57*10^{-3}$
abs CD16+н	$-1,32*10^{-4}$	$-2,54*10^{-4}$	$-3,08*10^{-4}$	$3,38*10^{-4}$	$-1,80*10^{-4}$
abs CD20+	$6,20*10^{-5}$	$2,21*10^{-3}$	$1,67*10^{-3}$	$2,34*10^{-3}$	$-5,89*10^{-3}$
abs CD25+	$1,69*10^{-3}$	$2,67*10^{-3}$	$2,84*10^{-3}$	$3,74*10^{-3}$	$2,01*10^{-3}$
abs CD38+	$-7,64*10^{-4}$	$1,10*10^{-3}$	$-3,37*10^{-3}$	$-4,25*10^{-3}$	$-3,30*10^{-3}$
abs CD95+	$-8,37*10^{-4}$	$2,26*10^{-3}$	$-1,41*10^{-3}$	$-7,09*10^{-4}$	$1,27*10^{-3}$
ЧФН	$-1,09*10^{-4}$	$8,15*10^{-5}$	$3,94*10^{-4}$	$-1,38*10^{-5}$	$1,42*10^{-5}$
IgG	0,29	-0,02	0,04	$3,68*10^{-3}$	0,02
IgA	0,67	0,98	0,97	1,06	0,94
IgM	-0,03	$3,43*10^{-3}$	$6,95*10^{-3}$	$-4,98*10^{-3}$	$6,69*10^{-3}$
ЦИК	-0,02	$1,77*10^{-4}$	$-3,78*10^{-3}$	$-3,21*10^{-3}$	$-1,75*10^{-3}$

Примечание: коэффициенты со значениями меньше 0,01 представлены числами в форме мантиссы и показателя степени.

Таблица 3

Коэффициенты уравнения регрессии для расчёта значений 11-15 главных компонент

Показатели	ГК-11	ГК-12	ГК-13	ГК-14	ГК-15
Свободный член уравнения	-2,25	-2,22	-2,31	-2,09	-2,22
L	0,06	$6,30*10^{-3}$	0,02	0,12	0,06
abs CD3+	$-1,56*10^{-4}$	$3,43*10^{-4}$	$-2,95*10^{-5}$	$5,68*10^{-4}$	$3,34*10^{-3}$
abs CD4+	$-8,97*10^{-4}$	$-5,22*10^{-4}$	$-3,99*10^{-3}$	$-2,96*10^{-3}$	$-2,89*10^{-3}$
abs CD8+	$-1,20*10^{-3}$	$1,81*10^{-4}$	$3,50*10^{-3}$	$1,69*10^{-3}$	$-3,02*10^{-3}$
abs CD16+	$2,88*10^{-3}$	$-1,67*10^{-3}$	$1,93*10^{-4}$	$-7,01*10^{-4}$	$-2,20*10^{-4}$
abs CD16+н	$-1,87*10^{-4}$	$3,20*10^{-5}$	$-1,59*10^{-5}$	$-1,20*10^{-4}$	$-7,26*10^{-5}$
abs CD20+	$1,17*10^{-3}$	$-2,67*10^{-3}$	$2,11*10^{-4}$	$1,31*10^{-3}$	$-2,06*10^{-4}$
abs CD25+	$1,72*10^{-3}$	$2,55*10^{-3}$	$-7,26*10^{-5}$	$3,27*10^{-3}$	$1,05*10^{-3}$
abs CD38+	$-4,68*10^{-4}$	$4,31*10^{-3}$	$-7,80*10^{-4}$	$-4,00*10^{-3}$	$-1,06*10^{-3}$
abs CD95+	$-4,88*10^{-3}$	$-2,62*10^{-3}$	$-1,14*10^{-4}$	$-1,49*10^{-3}$	$-6,29*10^{-4}$
ЧФН	$8,25*10^{-5}$	$-8,95*10^{-5}$	$-1,36*10^{-5}$	$-1,83*10^{-4}$	$-8,45*10^{-5}$
IgG	$2,76*10^{-3}$	0,02	0,02	0,02	0,02
IgA	0,94	0,98	0,97	0,87	0,93
IgM	$8,10*10^{-3}$	$3,57*10^{-3}$	$4,43*10^{-3}$	$1,58*10^{-3}$	$1,74*10^{-3}$
ЦИК	$-1,48*10^{-3}$	$-7,82*10^{-4}$	$-1,52*10^{-3}$	$-1,69*10^{-3}$	$-1,61*10^{-3}$

Примечание: коэффициенты со значениями меньше 0,01 представлены числами в форме мантиссы и показателя степени.

Затем определяют дистанцию показателей пациента от центра кластера иммунной системы (ДК), кластерную принадлежность показателей пациента к кластерам иммунной системы, тяжесть состояния (ТС) и вероятность летального исхода пациента (ВЛИ) с использованием «Способа прогноза исхода заболевания пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости» [11,

12].

Затем определяют принадлежность показателей иммунной системы пациента к кластеру главных компонент (КГК) и рассчитывают дистанцию от центра кластера главных компонент (дистанция КГК).

Сначала рассчитывают значения показателя дистанция КГК пациента для каждого кластера (1-6) по формуле:

$$\text{Дистанция КГК} = \{[(\text{ГК-1}_к - \text{ГК-1}_п)^2 + (\text{ГК-2}_к - \text{ГК-2}_п)^2 + (\text{ГК-3}_к - \text{ГК-3}_п)^2 + (\text{ГК-4}_к - \text{ГК-4}_п)^2] / 4\}^{0,5},$$

где Дистанция КГК - дистанция от центра кластера главных компонент; ГК-1, ГК-2, ГК-3, ГК-4 - значения главных компонент; индексами кип обозначены средние значения показателей кластеров и показатели пациента соответственно.

Определяют кластерную принадлежность показателей пациента (1-6 кластеры): меньшее из полученных значений дистанции КГК соответствует кластерной принадлежности показателей пациента. Меньшее значение дистанции КГК используют в расчетах назначения оптимальной иммунотропной терапии.

Средние значения ГК-1, ГК-2, ГК-3, ГК-4 кластеров главных компонент приведены в таблице 4.

Таблица 4

Средние значения показателей главных компонент для расчета дистанции от центров кластеров

Показатель	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4	Кластер 5	Кластер 6
ГК-1	-0,15	8,05	-2,85	2,80	0,11	-1,07
ГК-2	-0,51	1,56	-0,18	-0,22	-1,06	3,21
ГК-3	-0,62	-0,19	-0,08	-0,03	1,52	0,19
ГК-4	0,38	-0,61	-0,24	-0,11	-0,14	0,09

Затем вычисляют по формулам множественной регрессии клинический эффект каждого из препаратов (de TC).

Клинический эффект применения даларгина рассчитывают по формуле:

$$\begin{aligned}\text{de TC}_{\text{Даларгин}} = {} & -1{,}4867 + 2{,}5585*\text{abs CD25}^+/\text{abs CD38}^+ + 1{,}8986*\text{ГК-12} + 0{,}0451*\text{L} - \\ & - 0{,}3572*\text{ГК-4} + 0{,}0010*\text{abs CD25}^+ + 0{,}0059*\text{CD4}^+ - 0{,}1469*\text{Панкреонекроз} + \\ & + 0{,}1767*\text{Сепсис} + 0{,}0195*\text{ГК-2} + 0{,}2475*\text{CD38}^+ + 0{,}0203*\text{ФИ} + 0{,}1686*\text{Ln(ДК)} + \\ & + 0{,}0015*\text{abs CD4}^+ - 0{,}0154*\text{Кластер}^2 - 0{,}0494*\text{ИС} + 0{,}0118*\text{abs CD95}^+ + \\ & + 0{,}3065*\text{Дистанция КГК} - 0{,}3786*\text{Аппендицит} - 0{,}8129*\text{ГК-10} - 0{,}0485*\text{ГК-5} + \\ & + 0{,}0428*\text{CD16}^+ + 0{,}0029*\text{abs CD20}^+ - 0{,}3142*\text{CD95}^+ - 2{,}5492*\text{abs CD38}^+/\text{abs CD95}^+ + \\ & + 0{,}2406*\text{Гнойный перитонит} - 0{,}1667*\text{Разлитой перитонит} - 0{,}1746*\text{СПОН} + \\ & + 0{,}1032*\text{ГК-6} - 0{,}6113*\text{ГК-9} - 0{,}1417*\text{CD25}^+ + 0{,}0328*\text{ЛИИос} - 0{,}1157*\text{ЧПН-Гаркави} + \\ & + 0{,}0031*\text{ВЛИ} - 0{,}9264*\text{abs CD25}^+/\text{abs CD95}^+ + 0{,}0071*\text{ИК} + 0{,}0294*\text{CD3}^+ - \\ & - 0{,}0018*\text{abs CD3}^+ - 0{,}0001*\text{МОК} - 0{,}0083*\text{abs CD38}^+ - 0{,}0157*\text{ЛИИх} + 0{,}5509*\text{Кластер} - \\ & - 0{,}0082*\text{CD16}^+\text{н} + 0{,}0019*\text{ДК} + 0{,}0172*\text{КГК} - 0{,}1035*\text{Перитонит} - 0{,}1406*\text{ГК-8} - \\ & - 0{,}4258*\text{Тяжёлый сепсис} + 0{,}0132*\text{ЛИИкк} - 0{,}1230*\text{ССВР} - 0{,}3113*\text{ГК-1} - 0{,}2786*\text{ГК-7},\end{aligned}$$

где -1,4867 - свободный член уравнения,

abs $CD25^+$/abs $CD38^+$, abs $CD38^+$/abs $CD95^+$ и abs $CD25^+$/abs $CD95^+$ - соотношения количества соответствующих лимфоцитов.

ГК-1, ГК-2, ГК-4, ГК-5, ГК-6, ГК-7, ГК-8, ГК-9, ГК-10, ГК-12 - значения главных компонент,

L - количество лейкоцитов в периферической крови (10%).

abs $CD3^+$, abs $CD4^+$, abs $CD20^+$, abs $CD25^+$, abs $CD38^+$, abs $CD95^+$ - абсолютные содержания клеток иммунной системы (мкл$^{-1}$).

$CD3^+$, $CD4^+$, $CD16^+$, $CD25^+$, $CD38^+$, $CD95^+$ - доли лимфоцитов, экспрессирующих соответствующие рецепторы (%),

Панкреонекроз, Сепсис, Аппендицит, Гнойный перитонит, Разлитой перитонит, СПОН, Перитонит, Тяжелый сепсис, ССВР - признаки наличия у пациента соответствующих клинических состояний (0 - при отсутствии, 1 - при наличии),

ФИ - фагоцитарный индекс (%),

Ln(ДК) - натуральный логарифм дистанции показателей пациента от центра соответствующего кластера иммунного статуса,

Кластер^2 - квадрат номера кластера иммунного статуса,

ИС - индекс стресса по Л.Х. Гаркави,

Дистанция КГК - дистанция от центра кластера главных компонент,

ЛИИос, ЛИИх, ЛИИкк - ЛИИ по В.А. Островскому, по С.Ф. Химич в модификации А.Л. Костюченко с соавт., по Я.Я. Кальф-Калифу соответственно,

ЧПН-Гаркави - число признаков напряженности адаптационных реакций по Л.Х. Гаркави,

ВЛИ - вероятность развития летального исхода (%),

ИК - индекс Kerdö,

МОК - минутный объем кровотока (мл/мин),

Кластер - номер кластера иммунного статуса,

$CD16^+$н - доля нейтрофилов, экспрессирующих соответствующие рецепторы (%),

ДК - дистанция от центра кластера иммунной системы.

КГК - номер кластера главных компонент.

Клинический эффект применения пентоксифиллина рассчитывают по формуле:

$$de\ TC_{Пентоксифиллин} = 3{,}8450 + 1{,}4703*ГК\text{-}11 + 0{,}0112*ВЛИ + 0{,}0762*ГК\text{-}3 + 0{,}2434*ГК\text{-}2 - 0{,}0803*ЛИИкк - 0{,}0057*ДК - 0{,}0558*CD25^+ - 1{,}731917*abs\ CD38+/abs\ CD95^+ + 0{,}0003*abs\ CD4^+ + 0{,}0445*ЧПН\text{-}Гаркави - 0{,}0432*ГК\text{-}13,$$

где 3,8450 - свободный член уравнения,

ГК-2, ГК-3, ГК-11, ГК-13 - значения главных компонент,

ВЛИ - вероятность развития летального исхода (%),

ЛИИкк - ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу,

ДК - дистанция от центра кластера иммунной системы,

$CD25^+$ - доля лимфоцитов, экспрессирующих соответствующие рецепторы (%),

abs $CD38^+$/abs $CD95^+$ - соотношение $CD38^+$ и $CD95^+$ лимфоцитов,

abs $CD4^+$ - абсолютное содержание клеток (мкл$^{-1}$),

ЧПН-Гаркави - число признаков напряженности адаптационных реакций по Л.Х. Гаркави,

Клинический эффект применения пирацетама рассчитывают по формуле:

de $TC_{Пирацетам}$= -9,6178 +0,0039*abs $CD25^+$ -0,1598*Несостоятельность + +2,0360*abs $CD25^+$/abs $CD38^+$ -0,3366*ЧПН-Гаркави +0,0062*ФИ – -0,0958*Аппендицит -0,0113*abs $CD95^+$ -1,4429*ГК-13 +0,0412*$CD3^+$ +0,0127*ВЛИ + +0,9334*Кластер +0,0287*$CD20^+$ +0,0015*АКЛ +0,0943*Перитонит -0,2442*ИС + +0,7152*abs $CD25^+$/ abs $CD95^+$ -1,9318*ГК-7 +0,0263*$CD16^+$ +0,0005*ИК - -0,4472*ГК-9 -0,0813*ТС -1,0728*ГК-15 -0,3034*Диффузный перитонит - -0,0515*Дистанция КГК -0,0903*$CD95^+$ -0,1170*L -0,1832*$CD25^+$ +0,0250*abs $CD38^+$ + +0,0166*ЛИИкк -0,0396*ЛИИх -1,1109*СПОН +0,3508*ГК-3 -0,0216*$CD8^+$ - -0,0165*$CD16^+$н -0,0001*МОК -1,6505*ГК-1 -0,0692*ГК-4 +0,0671*ЛИИос + +0,2398*$CD38^+$ -2,6989*abs $CD38^+$/ abs $CD95^+$ +2,7330*ГК-8 –0,6067*Сепсис + +0,2674*ССВР +0,3624*Тяжёлый сепсис -0,0776*Гнойный перитонит + +0,0245*abs $CD16^+$ -0,0510*$Кластер^2$ -0,4622*ГК-6 -3,9193*ГК-11 +0,2313*ГК-2 – +1,0731*ГК-10 -0,0164*abs $CD4^+$ -0,2293*Разлитой перитонит +0,0375*Ln(ДК),

где -9,6178 - свободный член уравнения,

abs $CD4^+$, abs $CD16^+$, abs $CD25^+$, abs $CD38^+$, abs $CD95^+$ - абсолютные содержания соответствующих клеток иммунной системы (мкл$^{-1}$).

Несостоятельность (кишечных швов), Аппендицит, Перитонит, Диффузный перитонит, СПОН, Сепсис, ССВР, Тяжелый сепсис, Гнойный перитонит, Разлитой перитонит - признаки наличия у пациента соответствующих клинических состояний (0 - при отсутствии, 1 - при наличии),

abs $CD25^+$/abs $CD38^+$/abs $CD25^+$/abs $CD95^+$, abs $CD38^+$/abs $CD95^+$ - соотношения количества соответствующих лимфоцитов,

ЧПН-Гаркави - число признаков напряженности адаптационных реакций по Л.Х. Гаркави,

ФИ - фагоцитарный индекс (%),

ГК-1, ГК-2, ГК-4, ГК-6, ГК-3, ГК-7, ГК-8, ГК-9, ГК-10, ГК-11, ГК-13, ГК-15 - значения главных компонент,

$CD3^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$, $CD25^+$, $CD38^+$, $CD95^+$ - доли лимфоцитов, экспрессирующих соответствующие рецепторы (%),

ВЛИ - вероятность развития летального исхода (%).

Кластер - номер кластера иммунного статуса.

АКЛ - количество лимфоцитов периферической крови (мкл$^{-1}$),

ИС - индекс стресса по Л.Х. Гаркави,

ИК - индекс Kerdö,

ТС - тяжесть состояния пациента,

Дистанция КГК - дистанция от центра кластера главных компонент,

L - количество лейкоцитов в периферической крови (10^{-9}/л),

ЛИИос, ЛИИкк, ЛИИх - ЛИИ по В.А. Островскому, по Я.Я. Кальф-Калифу, по С.Ф. Химич в модификации А.Л. Костюченко с соавт. соответственно,

$CD16^+$н - доля нейтрофилов, экспрессирующих соответствующие рецепторы (%),

МОК - минутный объем кровотока (мл/мин),

$Кластер^2$ - квадрат номера кластера иммунного статуса,

Ln(ДК) - натуральный логарифм дистанции показателей пациента от центра соответствующего кластера иммунного статуса.

Клинический эффект применения милдроната рассчитывают по формуле:

de $TC_{Милдронат}$= 0,6718 +0,0632*$CD25^+$ -1,1986*ГК-12 -0,3115*Аппендицит - -0,2097*ГК-4 +0,1182*$CD20^+$ -0,0047*ДК -0,0449*СПОН +0,8151*ГК-14 - -0,5171*Несостоятельность +0,0200*abs $CD38^+$ -0,0101*abs $CD25^+$ -1,1193*ССВР + +0,0536*Дистанция КГК -0,1006*КГК +0,1101*ГК-3 -0,0086*abs $CD20^+$ +0,0030*ИК - -0,1125*$CD38^+$ -0,0274*$CD8^+$ -0,3805*Перитонит +1,9443*Сепсис +0,3880*ЛИИос - +0,0081*abs $CD16^+$ -0,1806*ЛИИкк +0,0006*abs $CD4^+$ +0,1035*ЧПН-Гаркави - -1,1473*Тяжёлый сепсис +0,0236*ФИ -0,9323*ГК-8 -0,0863*$CD95^+$ -0,0041*ЛИИх + +0,6081*ГК-1 +0,0452*$CD16^+$ -0,1714*Гнойный перитонит +0,3878*ГК-13 + +1,1750*ГК-10 +0,0115*$Кластер^2$ +1,2385*abs CD25+/ abs $CD95^+$ + +0,0796*Диффузный перитонит,

где 0,6718 - свободный член уравнения.

$CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$, $CD25^+$, $CD38^+$, $CD95^+$ - доли лимфоцитов, экспрессирующих соответствующие рецепторы (%).

ГК-1, ГК-3, ГК-4, ГК-8, ГК-10, ГК-12, ГК-13, ГК-14 - значения главных компонент,

Аппендицит, СПОН, Несостоятельность (кишечных швов), ССВР, Перитонит, Сепсис, Гнойный перитонит, Диффузный перитонит, Тяжелый сепсис - признаки наличия у пациента соответствующих клинических состояний (0 - при отсутствии, 1 - при наличии),

ДК - дистанция от центра кластера иммунной системы,

abs $CD4^+$, abs $CD16^+$, abs $CD20^+$, abs $CD25^+$, abs $CD38^+$ - абсолютные содержания соответствующих клеток иммунной системы ($мкл^{-1}$),

Дистанция КГК - дистанция от центра кластера главных компонент,

КГК - номер кластера главных компонент,

ИК - индекс Kerdö,

ЛИИос, ЛИИкк, ЛИИх - ЛИИ по В.А. Островскому, по Я.Я. Кальф-Калифу, по С.Ф. Химич в модификации А.Л. Костюченко с соавт. соответственно,

ЧПН-Гаркави - число признаков напряженности адаптационных реакций по Л.Х. Гаркави,

ФИ - фагоцитарный индекс (%),

$Кластер^2$ - квадрат номера кластера иммунного статуса,

abs $CD25^+$/abs $CD95^+$ - соотношение количества CD25+ и CD38+ лимфоцитов.

Клинический эффект применения глутоксима рассчитывают по формуле:

de $TC_{Глутоксим}$= -0,8049 + 0,0270*$CD25^+$- 0,0012*abs $CD16^+$ -1,1371*Разлитой перитонит - 0,2721*ГК-14 - 0,0597*ЛИИос - 0,0160*ФИ + 0,0874*ГК-6 - -0,3835*Панкреонекроз + 0,0137*$CD20^+$ + 0,0940*ЛИИкк - 0,0229*$CD16^+$н - -0,6322* abs $CD25^+$/ abs $CD95^+$ - 0,0008*abs $CD3^+$ + 0,1459*Несостоятельность + +0,0623*$CD8^+$ - 0,0138*ДК + 1,0107*Ln(ДК) - 1,4690*ССВР + 0,1223*L + +0,0091*Дистанция КГК + 0,6579*Тяж. Сепсис - 0,2892*ГК-8 + 0,0001*МОК + +0,2932*Сепсис + 0,0465*КГК - 0,9614*abs $CD38^+$/ abs $CD95^+$ -0,0001*ЧФН + +0,1830*Аппендицит - 0,0003*abs $CD4^+$ + 0,0155*Кластер,

где -0,8049 - свободный член уравнения,

$CD8^+$, $CD20^+$, $CD25^+$ - доли лимфоцитов, экспрессирующих соответствующие рецепторы (%).

abs $CD3^+$, abs $CD4^+$, abs $CD16^+$ - абсолютные содержания клеток иммунной системы (мкл$^{-1}$),

Разлитой перитонит, Несостоятельность (кишечных швов), Панкреонекроз, ССВР, Тяжелый сепсис, Сепсис, Аппендицит - признаки наличия у пациента соответствующих клинических состояний (0 - при отсутствии, 1 - при наличии),

ГК-6, ГК-8, ГК-14 - значения главных компонент,

ЛИИос и ЛИИкк - ЛИИ по В.А.Островскому и по Я.Я. Кальф-Калифу соответственно,

ФИ - фагоцитарный индекс (%).

$CD16^+$н - доля нейтрофилов, экспрессирующих CD16 рецепторы (%),

abs $CD25^+$/abs $CD95^+$ и abs $CD38^+$/abs $CD95^+$ - соотношения количества соответствующих лимфоцитов,

ДК - дистанция от центра кластера иммунной системы,

Ln(ДК) - натуральный логарифм дистанции показателей пациента от центра соответствующего кластера иммунного статуса,

L - количество лейкоцитов в периферической крови (10^9/л),

Дистанция КГК - дистанция от центра кластера главных компонент,

МОК - минутный объем кровотока (мл/мин),

КГК - номер кластера главных компонент,

ЧФН - число фагоцитирующих нейтрофилов (мкл$^{-1}$),

Кластер - номер кластера иммунного статуса.

Клинический эффект применения реамберина рассчитывают по формуле:

de $TC_{Реамберин}$= -9,5120 -3,6950*abs $CD25^+$/ abs $CD38^+$ +0,3824*Разлитой перитонит -0,0286*ФИ -4,6081*10^{-5}*ЧФН +1,2779*Несостоятельность + +0,2343*Дистанция КГК +0,0761*ГК-4 +0,0065*$CD16^+$н +0,1921*КГК +0,1933*ГК-14+ +2,3706*Ln(ДК) -0,7254*Тяжёлый сепсис +0,0926*$Кластер^2$ +0,0060*abs $CD16^+$ + +0,1399*$CD4^+$ -0,0263*ВЛИ -0,0353*ДК +0,0033*abs $CD20^+$ +0,2352*Кластер + +0,4664*ТС +0,5194*ГК-8 +0,5265*Диффузный перитонит - -0,2712*Гнойный перитонит -0,0911*Аппендицит -0,0015*abs $CD3^+$ + +0,0082*$CD95^+$ -0,0047*ЛИИх,

где -9,5120 - свободный член уравнения,

abs $CD25^+$/abs $CD38^+$ - соотношение количества CD25+ и CD38+ лимфоцитов,

ФИ - фагоцитарный индекс (%),

ЧФН - число фагоцитирующих нейтрофилов (мкл$^{-1}$),

Разлитой перитонит, Несостоятельность (кишечных швов), Тяжелый сепсис, Диффузный перитонит, Гнойный перитонит, Аппендицит - признаки наличия у пациента соответствующих клинических состояний (0 - при отсутствии, 1 - при наличии),

Дистанция КГК - дистанция от центра кластера главных компонент,

ГК-4, ГК-8, ГК-14 - значение компоненты,

$CD16^+$н - доля нейтрофилов, экспрессирующих соответствующие рецепторы (%).

КГК - номер кластера главных компонент,

Ln(ДК) - натуральный логарифм дистанции показателей пациента от центра соответствующего кластера иммунного статуса,

$Кластер^2$ - квадрат номера кластера иммунного статуса,

abs $CD3^+$, abs $CD16^+$, abs $CD20^+$ - абсолютные содержания соответствующих клеток иммунной системы (мкл$^{-1}$),

CD4+ CD95+ - доли лимфоцитов, экспрессирующих соответствующие рецепторы (%),

ВЛИ - вероятность развития летального исхода (%),

ДК - дистанция от центра кластера иммунной системы,

Кластер - номер кластера иммунного статуса,

ТС - тяжесть состояния пациента,

ЛИИх - ЛИИ по С.Ф. Химич в модификации А.Л. Костюченко с соавт.

Клинический эффект применения тимогена рассчитывают по формуле:

de $TC_{Тимоген}$= 35,3481+2,5558*ТС -1,0058*Разлитой перитонит -0,0749*ГК-5 + +0,1573*$CD3^+$ +0,0197*ИК -0,7896*ГК-13 +1,7193*ГК-11 +0,0276*abs CD95 -0,0808*$CD16^+$н +0,0918*ЛИИкк -0,0672*ГК-6 -0,4999*ЛИИх -0,0004*МОК - -0,0084*abs $CD25^+$ +1,2429*ГК-14 -0,0297*abs $CD38^+$ -0,3775*Гнойный перитонит - -0,0117*abs $CD3^+$ +0,2068*$CD38^+$ -0,0452*ВЛИ -0,2458*$CD95^+$+1,8314*ГК-2 - -0,0042*ДК +2,5516*ГК-1 -0,0550*ФИ +0,0314*$CD16^+$ -0,3928*$CD20^+$ -5,6336*ГК-10 + +2,9371*ИС -0,0243*abs $CD20^+$ -0,4934*L -0,5358*Кластер -0,0027*АКЛ - 0,0655*$CD8^+$,

где 35,3481 - свободный член уравнения,

ТС - тяжесть состояния пациента,

Разлитой перитонит - признак наличия у пациента соответствующего клинического состояния (0 - при отсутствии, 1 - при наличии),

ГК-1, ГК-2, ГК-5, ГК-6, ГК-10, ГК-11, ГК-13, ГК-14 - значения главных компонент,

$CD3^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$, $CD38^+$, $CD95^+$ - доли лимфоцитов, экспрессирующих соответствующие рецепторы (%),

CD16+н - доля нейтрофилов, экспрессирующих соответствующие рецепторы (%),

ИК - индекс Kerdö,

abs $CD3^+$, abs $CD20^+$, abs $CD25^+$, abs $CD38^+$, abs $CD95^+$ - абсолютные содержания соответствующих клеток иммунной системы (мкл$^{-1}$),

ЛИИкк и ЛИИх - ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу и по С.Ф. Химич в модификации А.Л. Костюченко с соавт. соответственно,

МОК - минутный объем кровотока (мл/мин),

Гнойный перитонит - признак наличия у пациента соответствующего клинического состояния (0 - при отсутствии, 1 - при наличии),

ВЛИ - вероятность развития летального исхода (%),

ДК - дистанция от центра кластера иммунной системы,

ФИ - фагоцитарный индекс (%),

ИС - индекс стресса по Л.Х. Гаркави,

L - количество лейкоцитов в периферической крови (10^9/л),

Кластер - номер кластера иммунного статуса,

АКЛ - количество лимфоцитов в периферической крови (мкл$^{-1}$).

Клинический эффект применения имунофана рассчитывают по формуле:

de $TC_{Имунофан}$= 1,2076 +0,6073*ТС +0,2689*Кластер -0,2345*abs $CD38^+$/ abs $CD95^+$ + +0,0246*ГК-1 +0,2704*ГК-2 -0,0999*ЛИИх -1,3580*abs CD25+/ abs $CD95^+$ + +0,1458*ССВР,

где 1,2076 - свободный член уравнения,

ТС - тяжесть состояния пациента,

Кластер - номер кластера иммунного статуса,

abs $CD38^+$/abs $CD95^+$, abs $CD25^+$/abs $CD95^+$ - соотношения соответствующих клеток,

ГК-1, ГК-2 - значения главных компонент.

ЛИИх - ЛИИ по С.Ф. Химич в модификации А.Л. Костюченко с соавт.,

ССВР - признак наличия у пациента синдрома системной воспалительной реакции (0 - при отсутствии, 1 - при наличии).

Клинический эффект применения полиоксидония рассчитывают по формуле:

$$de\ TC_{Полиоксидоний} = 1{,}2510 - 0{,}1360*ЛИИкк - 0{,}0569*CD8^+ + 1{,}0775*ГК\text{-}9 + 0{,}0372*ВЛИ + +0{,}9853*Гнойный\ перитонит - 0{,}1646*ЛИИх + 0{,}9029*ТС + 0{,}0107*ГК\text{-}1,$$

где 1,2510 - свободный член уравнения,

ЛИИкк и ЛИИх - ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу и по С.Ф. Химич в модификации А.Л. Костюченко с соавт. соответственно,

$CD8^+$ - доля лимфоцитов, экспрессирующих соответствующие рецепторы (%),

ГК-1, ГК-9 - значения главных компонент,

ВЛИ - вероятность развития летального исхода (%),

Гнойный перитонит - признак наличия у пациента соответствующего клинического состояния (0 - при отсутствии, 1 - при наличии),

ТС - тяжесть состояния пациента.

Клинический эффект применения ронколейкина рассчитывают по формуле:

$$de\ TC_{Ронколейкин} = 0{,}2688 + 0{,}0119*ДК - 3{,}4950*10^{-5}*МОК + 0{,}0529*L + 0{,}0860*ГК\text{-}5$$

где 0,2688 - свободный член уравнения,

ДК - дистанция от центра кластера иммунной системы,

МОК - минутный объем кровотока (мл/мин),

L - количество лейкоцитов в периферической крови (10^9/л),

ГК-5 - значение компоненты.

Клинический эффект применения реаферона ЕС липинта рассчитывают по формуле:

$$de\ TC_{Реаферон\ ЕС\ липинт} = -4{,}2896 + 0{,}2097*ЛИИкк + 0{,}4638*Кластер + +0{,}0007*abs\ CD16^+н - 0{,}5282*ГК\text{-}2 - 0{,}9360*ГК\text{-}13 + 0{,}0237*ФИ + 0{,}0002*abs\ CD38^+,$$

где -4,2896 - свободный член уравнения,

ЛИИкк - ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу,

Кластер - номер кластера иммунного статуса,

abs $CD16^+$н, abs $CD38^+$ - абсолютные содержания клеток иммунной системы (мкл$^{-1}$),

ГК-2, ГК-13 - значения главных компонент,

ФИ - фагоцитарный индекс (%).

Клинический эффект применения иммуноглобулина рассчитывают по формуле:

$$de\ TC_{Иммуноглобулин} = 2{,}9894 - 2{,}6015*abs\ CD25^+/\ abs\ CD38^+ - 0{,}0630*ЛИИкк - -1{,}3598*Несостоятельность + 0{,}5547*Разлитой\ перитонит + 0{,}0710*CD8^+ - +0{,}4018*ГК\text{-}4 - 0{,}3781*ГК\text{-}13 - 1{,}3132*ИС + 0{,}2602*ГК\text{-}7 + 0{,}2175*Перитонит,$$

где 2,9894 - свободный член уравнения.

abs $CD25^+$/abs $CD38^+$ - соотношение количества $CD25^+$ и $CD38^+$ лимфоцитов,

ЛИИкк - ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу, несостоятельность (кишечных швов), перитонит, разлитой перитонит - признак наличия у пациента соответствующего

клинического состояния (0 - при отсутствии, 1 - при наличии),

$CD8^+$ - доля лимфоцитов, экспрессирующих соответствующие рецепторы (%),

ГК-4, ГК-7, ГК-13 - значения главных компонент,

ИС - индекс стресса по Л.Х. Гаркави.

На третьем этапе рассчитывают по формуле множественной регрессии эффективность вариантов иммунотропной терапии (de TCmax) с использованием различного количества наиболее эффективных препаратов: одним, двумя, тремя, четырьмя, и т.д. Затем выбирают наиболее эффективный вариант иммунотропной терапии. Состав и количество препаратов, необходимых для наиболее эффективной иммунокоррекции, не являются заранее заданными; их определяют в результате расчетов.

Для расчета de TCmax включают в уравнение регрессии предварительно рассчитанные показатели de TC каждого препарата, который планируют использовать, с соответствующим коэффициентом (табл.5). В случае, если препарат не используют, значение коэффициента принимают равным нулю.

Таблица 5

Параметры уравнения множественной регрессии, описывающего зависимость de TC в зависимости от комбинации препаратов

Параметры	Значенине коэффициента	Стандартная ошибка	Уровень достоверности	Тип данных
Свободный член уравнения	0,5973	0,1685	p<0,001	постоянная
de $TC_{Даларгин}$	0,1856	0,0519	p<0,001	аналоговая
de $TC_{Пентоксифиллин}$	0,3133	0,0587	p<0,001	аналоговая
de $TC_{Пирацетам}$	0,0233	0,0134	p=0,084	аналоговая
de $TC_{Милдронат}$	0,1734	0,0316	p<0,001	аналоговая
de $TC_{Глутоксим}$	0,1365	0,0737	p=0,065	аналоговая
de $TC_{Реамберин}$	0,1444	0,0608	p<0,05	аналоговая
de $TC_{Тимоген}$	0,0635	0,0476	p=0,184	аналоговая
de $TC_{Имунофан}$	0,1468	0,0744	p<0,05	аналоговая
de $TC_{Полиоксидоний}$	0,0610	0,0387	p=0,115	аналоговая
de $TC_{Ронколейкин}$	0,2316	0,2270	p=0,308	аналоговая
de $TC_{Реаферон\ ЕС\ липинт}$	0,0717	0,0905	p=0,429	аналоговая
de $TC_{Иммуноглобулин}$	0,2379	0,0703	p<0,001	аналоговая
Число $ИТЛС^2$	-0,0763	0,0099	p<0,001	дискретная
ДК	-0,0010	0,0008	p=0,252	аналоговая
Кластер	0,0617	0,0279	p<0,05	дискретная
TC	0,3092	0,0685	p<0,001	аналоговая
ГК-2	0,0053	0,0152	p=0,727	аналоговая
ГК-5	-0,1395	0,0308	p<0,001	аналоговая
ГК-14	-0,1598	0,1140	p=0,162	аналоговая

Примечание: Если препарат не используют для иммунокоррекции, значение коэффициента принимают равным 0.

Итоговое уравнение для расчета эффективности варианта иммунотропной терапии имеет вид:

$$de\ TCmax = 0{,}5973 + 0{,}1856*de\ TC_{Даларгин} + 0{,}3133*de\ TC_{Пентоксифиллин} +$$
$$+0{,}0233*de\ TC_{Пирацетам} + 0{,}1734*de\ TC_{Милдронат} + 0{,}1365*de\ TC_{Глутоксим} +$$
$$+0{,}1444*de\ TC_{Реамберин} + 0{,}0635*de\ TC_{Тимоген} + 0{,}1468*de\ TC_{Имунофан} +$$
$$+0{,}0610*de\ TC_{Полиоксидоний} + 0{,}2316*de\ TC_{Ронколейкин} + 0{,}0717*de\ TC_{Реаферон\ ЕС\ липинт} +$$
$$+0{,}2379*de\ TC_{Иммуноглобулин} - 0{,}0763*Число\ ИТЛС^2 - 0{,}0010*ДК + 0{,}0617*Кластер +$$
$$+0{,}3092*ТС + 0{,}0053*\ ГК\text{-}2 - 0{,}1395*ГК\text{-}5 - 0{,}1598*ГК\text{-}14,$$

где de TCmax - эффективность варианта иммунотропной терапии,
0,5973 - свободный член уравнения,
de $TC_{Даларгин}$, … de $TC_{Иммуноглобулин}$ - значения de TC для препаратов,
Число ИТЛС^2 - квадрат числа иммунотропных препаратов,
ДК - дистанция от центра кластера иммунного статуса,
Кластер - номер кластера иммунной системы,
ТС - тяжесть состояния пациента,
ГК-2, ГК-5, ГК-14 - значения главных компонент.

Рассчитывают члены итогового уравнения - произведения полученных значений de TC каждого препарата и соответствующих им коэффициентов (табл.5). Ранжируют полученные члены итогового уравнения по убыванию. Наибольшие члены итогового уравнения соответствуют наиболее эффективным препаратам, наименьшие - наименее эффективным препаратам.

Рассчитывают значения de TCmax с различным количеством наиболее эффективных препаратов: одним, двумя, тремя, четырьмя, и т.д. Определяют наибольшее из полученных значений de TCmax. Ему соответствует препарат или сочетание препаратов, которое считают наиболее эффективным для иммунотропной терапии.

Предложенный способ можно использовать для подбора препаратов для иммунокоррекции у пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости.

Оценка эффективности использования предложенного способа

Предложенный способ подбора иммунотропных препаратов использован для иммунокоррекции у пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости.

Обследованы 698 пациентов с патологией органов брюшной полости, требовавшей экстренного оперативного лечения. 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 в брюшной полости проводили программированные релапаротомии. Все пациенты получали инфузионную, детоксикационную и антибактериальную терапию в объеме, адекватном тяжести состояния.

Были сформированы три группы пациентов. Первая группа пациентов (контрольная) включала 173 пациента, получавших стандартную комплексную терапию в послеоперационном периоде. Вторая группа пациентов состояла из 275 пациентов, получавших в составе комплексной терапии иммунотропные препараты. Третья группа пациентов включала 250 пациентов, получавших в составе комплексной терапии иммунотропную терапию препаратами, подобранными с использованием предложенного способа. Распределение пациентов по группам

осуществляли методом простой рандомизации с использованием генератора случайных чисел [21]; метод адаптивной рандомизации применяли после 250-го пациента [21, 22], что позволило сформировать сопоставимые по клиническим характеристикам группы пациентов (табл.6). Исследования выполнены с информированного согласия пациентов и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской Декларации 2000 г.

Иммунотропную терапию проводили со 2-х суток пребывания пациентов в стационаре с учетом результатов исследования иммунного статуса. Показаниями для проведения иммунотропной терапии являлись: гнойно-септические заболевания, состояния, требовавшие проведения плановой релапаротомии, осложнения после проведенных оперативных вмешательств; лабораторные данные: синдром системной воспалительной реакции и его отдельные признаки: уровень лейкоцитов (L) выше $10{,}0\times10^9$/л. и сдвиг лейкоцитарной формулы влево до 10% и более незрелых форм; лимфопения менее 1500 /мкл, снижение количества CD3+ лимфоцитов ниже 660 /мкл, дефекты фагоцитарного и гуморального звеньев иммунной системы [5].

Использовали иммуномодуляторы: аргинил-α-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (имунофан), α-глутамил-триптофан (тимоген), интерлейкин-2 (ронколейкин), азоксимера бромид (полиоксидоний), интерферон α-2 (реаферон ЕС липинт) [5]; антиоксиданты с иммунотропным компонентом действия - глутамил-цистеинил-глицин динатрия (глутоксим), мельдоний (милдронат), меглюмина натрия сукцинат (реамберин), тирозил-d-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат (даларгин), 2-оксо-1-пирролидинацетамид (пирацетам), 3,7-дигидро-3,7-диметил-1-(5-оксогексил)-1н-пурин-2,6-дион (пентоксифиллин); препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения (иммуновенин, иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения жидкий). Препараты назначали в средних терапевтических дозировках как отдельно, так и в различных сочетаниях с учетом преобладающих нарушений иммунного статуса. Продолжительность курса иммунотропной терапии составляла 5-7 дней. При необходимости повторно назначали ИТЛС.

Влияние проведения иммунотропной терапии и различных вариантов подбора ИТЛС у пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости оценивали по летальности в группах, а также по продолжительности стационарного лечения пациентов.

Поскольку наиболее информативным и простым в использовании прогностическим критерием, оценивающим степень выраженности воспалительного процесса в брюшной полости, остается мангеймский индекс перитонита (МИЛ), дополнительно внутри 1-й группы, 2-й группы и 3-й группы выделили группы пациентов: без перитонита, с перитонитом легкой степени тяжести (МИП<20), средней степени тяжести (20≤МИП<30) и тяжелым перитонитом (МИП≥30) [15].

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета статистических программ «Statistica for Windows 6.0» компании StatSoft, Inc.

Среднюю продолжительность стационарного лечения вычисляли отдельно для выздоровевших и умерших пациентов. В качестве основных статистических параметров учитывали среднее арифметическое значение величин (M) и их стандартную ошибку (m). Различие показателей в группах проверяли с помощью U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

Анализ выживаемости проводили с помощью пакета программ «Survival analysis».

В качестве неполных, цензурированных (censored) наблюдений учитывали момент выписки из стационара выздоровевших пациентов. В качестве полных (complete) наблюдений учитывали момент летального исхода умерших пациентов. Исследование кумулятивной продолжительности жизни проведено с помощью критериев для цензурированных данных с использованием вычислительных модулей многофакторного анализа: обобщенного Геханом критерия Вилкоксона («Gehan's Wilcoxon Test»), F-критерия Кокса («Cox's F-Test»), теста Кокса-Мантеля («Cox-Mantel Test»), обобщенного R. Peto и J. Peto критерия Вилкоксона («Peto & Peto Wilcoxon Test») [23]. Для попарного сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический логарифмический ранговый критерий Мантеля-Хенцеля [24], реализованный с помощью модуля «Log-Rank Test». Отдельно сравнивали вероятность исходов в различные сроки с момента госпитализации в группах пациентов с учетом величины критерия χ^2.

Таблица 6

Основные характеристики групп пациентов

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	χ^2_{1-2}; p_{1-2}	χ^2_{1-3}; p_{1-3}	χ^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
Перфоративные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки	53 (30,64%)	72 (26,18%)	76 (30,40%)	1,05; 0,31	0,00; 1,00	1,15; 0,28
Проникающие ранения с повреждениями органов брюшной полости	35 (20,23%)	41 (14,91%)	35 (14,00%)	2,14; 0,14	2,87; 0,09	0,09; 0,76
Панкреонекрозы	18 (10,40%)	29 (10,55%)	20 (8,00%)	0,00; 1,00	0,72; 0,40	1,00; 0,32
Острая спаечная кишечная непроходимость	7 (4,05%)	21 (7,64%)	17 (6,80%)	2,34; 0,13	1,45; 0,23	0,14; 0,71
Острый аппендицит, деструктивные формы	9 (5,20%)	23 (8,36%)	25 (10,00%)	1,60; 0,21	3,18; 0,07	0,42; 0,52
Другие воспалительные процессы брюшной полости*	20 (11,56%)	34 (12,36%)	20 (8,00%)	0,06; 0,81	1,51; 0,22	2,70; 0,10
Перитонит и абдоминальный сепсис	118 (68,21%)	184 (66,91%)	186 (74,40%)	0,08; 0,78	1,94; 0,16	3,53; 0,06
Абсцессы брюшной полости	20 (11,56%)	33 (12,00%)	29 (11,60%)	0,02; 0,89	0,00; 1,00	0,02; 0,89
Тубовариальные опухоли*	19 (10,98%)	24 (8,73%)	22 (8,80%)	0,62; 0,43	0,56; 0,45	0,00; 1,00
Травмы селезенки, спленэктомия	1 (0,58%)	7 (2,55%)	5 (2,00%)	2,34; 0,13	1,48; 0,22	0,17; 0,68
Болезнь Крона	4 (2,31%)	8 (2,91%)	5 (2,00%)	0,15; 0,70	0,05; 0,82	0,45; 0,50

Примечание: χ^2_{1-2} и p_{1-2} ; χ^2_{1-3} и p_{1-3}; χ^2_{2-3} и p_{2-3} – значения χ^2 и достоверности p при сравнении 1-й и 2-й, 1-й и 3-й, 2-й и 3-й групп соответственно; * – в том числе сочетанные состояния; ** – различия показателей оценивали с помощью U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни;

Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Значения $p<0.1$ оценивали как тенденцию к достоверности различий. Значения $p<0,01$ представляли числом в форме мантиссы и показателя степени. При $p<1,0*10^{-29}$, превышающий предел измерений «Statistica for Windows 6.0», принимали p=0,00.

Применение иммунотропных препаратов привело к снижению продолжительности стационарного лечения выздоровевших пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы (табл.7). Применение предложенного способа подбора иммунотропных препаратов привело к снижению

продолжительности лечения выздоровевших пациентов 3-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы и 2-й группы. Значимого влияния иммунотропной терапии и метода подбора иммунотропных препаратов на продолжительность стационарного лечения умерших пациентов не отмечено.

Таблица 7

Продолжительность стационарного лечения пациентов без перитонита в зависимости от методов назначения иммунотропных препаратов

Показатели	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	койко-день	n	койко-день	n	койко-день	n
Выздоровевшие	18,48±0,56	52	18,13±1,23; $p1=3,43*10^{-3}$	87	13,88±1,00; $p1=8,03*10^{-7}$; p2=0,01	50
Умершие	36,00±5,77	3	22,00±6,29	6	30,00±0,00	1

Рассчитаны вероятности исхода заболевания в различные сроки пребывания пациентов в стационаре. У пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости без перитонита выявлено влияние применения иммунотропных препаратов во второй группе пациентов на вероятность исхода заболевания только к 30-34 суткам стационарного лечения (табл.8).

Данные статистического анализа, проведенного с помощью F-теста Кокса, свидетельствует о достоверном увеличении выживаемости пациентов 3-й группы (p=0,049) по сравнению с пациентами 1-й группы.

Таблица 8

Выживаемость пациентов без перитонита
в зависимости от методов назначения иммунотропных препаратов

Интервал	1-4 сут.	5-9 сут.	10-14 сут.	15-19 сут.	20-24 сут.	25-29 сут.	30-34 сут.
Группа 1	52 vs 3 (94,55%)	52 vs 3 (94,55%)	52 vs 3 (94,55%)	45 vs 3 (93,75%)	20 vs 3 (86,96%)	5 vs 3 (62,50%)	0 vs 2 (0,00%)
Группа 2	87 vs 6 (93,55%)	85 vs 6 (93,41%)	75 vs 5 (93,75%)	46 vs 3 (93,88%)	22 vs 3 (88,00%)	16 vs 3 (84,21%)	11 vs 1 (91,67%)
Группа 3	50 vs 1 (98,04%)	49 vs 1 (98,00%)	36 vs 1 (97,30%)	17 vs 1 (94,44%)	8 vs 1 (88,89%)	3 vs 1 (75,00%)	2 vs 1 (66,67%)
χ^2_{1-2}; p_{1-2}	0,06; 0,81	0,08; 0,78	0,04; 0,84	0,00; 1,00	0,01; 0,92	1,54; 0,21	8,56; 0,00
χ^2_{1-3}; p_{1-3}	0,89; 0,35	0,85; 0,36	0,40; 0,53	0,01; 0,92	0,02; 0,89	0,19; 0,66	2,22; 0,14
χ^2_{2-3}; p_{2-3}	1,44; 0,23	1,44; 0,23	0,65; 0,42	0,01; 0,92	0,01; 0,92	0,20; 0,65	1,30; 0,25

Примечания: χ^2_{1-2} и p_{1-2} ; χ^2_{1-3} и p_{1-3}; χ^2_{2-3} и p_{2-3} – значения χ^2 и достоверности p при сравнении 1-й и 2-й, 1-й и 3-й, 2-й и 3-й групп соответственно; приведены количества выздоровевших и умерших пациентов, находившихся на стационарном лечении в указанных интервалах времени, и вероятность благоприятного исхода; при $p<1,0*10^{-29}$ принимали p=0,00.

Применение предложенного способа подбора иммунотропных препаратов в комплексной терапии пациентов с перитонитом легкой степени тяжести привело к снижению продолжительности лечения выздоровевших пациентов 3-й группы по сравнению с пациентами 1 и 2 групп (табл.9). Значимого влияния иммунотропной терапии и метода подбора иммунотропных препаратов на продолжительность стационарного лечения умерших пациентов 1 и 2 групп не отмечено.

Таблица 9

Продолжительность стационарного лечения пациентов с перитонитом легкой степени тяжести в зависимости от методов назначения иммунотропных препаратов

Показатели	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	койко-день	n	койко-день	n	койко-день	n
Выздоровевшие	24,11±1,59	74	22,10±1,15	123	21,45±2,23; $p1=3,29*10^{-3}$; $p2=7,62*10^{-3}$	89
Умершие	23,83±8,88	6	33,50±0,50	2	-	0

У пациентов с перитонитом легкой степени тяжести выявлено влияние применения иммунотропных препаратов на выживаемость у пациентов 2-й группы на 1-4 сутки стационарного лечения. У пациентов 3-й группы выявлено достоверное повышение выживаемости по сравнению с показателями пациентов 1-й группы в сроки от 1 до 14 суток стационарного лечения (табл.10).

Таблица 10

Выживаемость пациентов с перитонитом легкой степени тяжести в зависимости от методов назначения иммунотропных препаратов

Интервал	1-4 сут.	5-9 сут.	10-14 сут.	15-19 сут.	20-24 сут.	25-29 сут.	30-34 сут.
Группа 1	74 vs 6 (92,50%)	74 vs 4 (94,87%)	72 vs 4 (94,74%)	59 vs 3 (95,16%)	43 vs 3 (93,48%)	26 vs 3 (89,66%)	14 vs 3 (82,35%)
Группа 2	123 vs 2 (98,40%)	123 vs 2 (98,40%)	120 vs 2 (98,36%)	101 vs 2 (98,06%)	63 vs 2 (96,92%)	24 vs 2 (92,31%)	17 vs 2 (89,47%)
Группа 3	89 vs 0 (100,00%)	89 vs 0 (100,00%)	80 vs 0 (100,00%)	51 vs 0 (100,00%)	33 vs 0 (100,00%)	18 vs 0 (100,00%)	12 vs 0 (100,00%)
χ^2_{1-2}; p_{1-2}	4,53; 0,03	2,08; 0,15	2,09; 0,15	1,11; 0,29	0,74; 0,39	0,12; 0,73	0,38; 0,54
χ^2_{1-3}; p_{1-3}	6,92; 0,01	4,68; 0,03	4,32; 0,04	2,54; 0,11	2,24; 0,13	1,99; 0,16	2,36; 0,12
χ^2_{2-3}; p_{2-3}	1,44; 0,23	1,44; 0,23	1,32; 0,25	1,00; 0,32	1,04; 0,31	1,45; 0,23	1,35; 0,25

Примечания: χ^2_{1-2} и p_{1-2} ; χ^2_{1-3} и p_{1-3}; χ^2_{2-3} и p_{2-3} – значения χ^2 и достоверности p при сравнении 1-й и 2-й, 1-й и 3-й, 2-й и 3-й групп соответственно; приведены количества выздоровевших и умерших пациентов, находившихся на стационарном лечении в указанных интервалах времени, и вероятность благоприятного исхода.

Результаты анализа выживаемости, рассчитанные с помощью критерия Гехана-Вилкоксона (p=0,014) и F-критерия Кокса (p=0,032), демонстрируют эффективность применения ИТТ у пациентов 2-й группы. Применение предложенного способа подбора иммунотропных препаратов позволило увеличить выживаемость пациентов 3-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы: получены достоверные различия выживаемости пациентов, рассчитанные с помощью критерия Гехана-Вилкоксона (p=0,011), теста Кокса-Мантеля (p=0,005), обобщенного R. Peto и J. Peto критерия Вилкоксона (p=0,004) и логарифмического рангового критерия Мантеля-Хенцеля (p=0,003).

Применение ИТТ в комплексном лечении пациентов с перитонитом средней степени тяжести не привело к снижению средних показателей продолжительности пребывания в стационаре вне зависимости от метода подбора иммунотропных препаратов (табл.11). Применение предложенного способа подбора иммунотропных препаратов достоверно повысило вероятность благоприятного исхода у пациентов 3-й группы по сравнению с показателями пациентов 1 и 2 групп в сроки от 1 до 19

суток стационарного лечения и в интервале от 25 до 29 суток по сравнению с пациентами 2-й группы, получавшими ИТТ с учетом традиционных показаний к назначению препаратов (табл.12).

Таблица 11

Продолжительность стационарного лечения пациентов с перитонитом средней степени тяжести в зависимости от методов назначения иммунотропных препаратов

Показатели	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	койко-день	n	койко-день	n	койко-день	n
Выздоровевшие	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

Таблица 12

Выживаемость пациентов с перитонитом средней степени тяжести в зависимости от методов назначения иммунотропных препаратов

Интервал	1-4 сут.	5-9 сут.	10-14 сут.	15-19 сут.	20-24 сут.	25-29 сут.	30-34 сут.
Группа 1	21 vs 12 (63,64%)	20 vs 11 (64,52%)	20 vs 10 (66,67%)	20 vs 8 (71,43%)	19 vs 8 (70,37%)	12 vs 7 (63,16%)	8 vs 7 (53,33%)
Группа 2	28 vs 19 (59,57%)	28 vs 19 (59,57%)	28 vs 15 (65,12%)	28 vs 12 (70,00%)	25 vs 9 (73,53%)	7 vs 6 (53,85%)	5 vs 5 (50,00%)
Группа 3	69 vs 8 (89,61%)	69 vs 8 (89,61%)	67 vs 6 (91,78%)	55 vs 6 (90,16%)	36 vs 5 (87,80%)	23 vs 4 (85,19%)	18 vs 4 (81,82%)
χ^2_{1-2}; p_{1-2}	0,13; 0,72	0,19; 0,66	0,02; 0,89	0,02; 0,89	0,07; 0,79	0,28; 0,60	0,03; 0,86
χ^2_{1-3}; p_{1-3}	10,48; 0,00	9,60; 0,00	10,22; 0,00	5,08; 0,02	3,20; 0,07	2,97; 0,08	3,46; 0,06
χ^2_{2-3}; p_{2-3}	15,46; 8,43*10-5	15,46; 8,43*10-5	12,98; 3,15*10-4	6,71; 0,01	2,49; 0,11	4,60; 0,03	3,44; 0,06

Примечания: χ^2_{1-2} и p_{1-2} ; χ^2_{1-3} и p_{1-3}; χ^2_{2-3} и p_{2-3} – значения χ^2 и достоверности p при сравнении 1-й и 2-й, 1-й и 3-й, 2-й и 3-й групп соответственно; приведены количества выздоровевших и умерших пациентов, находившихся на стационарном лечении в указанных интервалах времени, и вероятность благоприятного исхода; при $p<1,0*10^{-29}$ принимали p=0,00.

Эффективность применения предложенного способа подбора иммунотропных препаратов у пациентов с перитонитом средней степени тяжести подтверждена результатами анализа выживаемости. Выживаемость пациентов 3-й группы достоверно выше по сравнению с показателями пациентов 1-й группы (не получавших ИТТ) при оценке с использованием F-критерия Кокса (p=0,017), теста Кокса-Мантеля (p=0,049), логарифмического рангового критерия Мантеля-Хенцеля (p=0,049); по сравнению с показателями 2-й группы - при расчете с использованием F-критерия Кокса (p=0.040).

Применение ИТТ в комплексном лечении пациентов с тяжелым перитонитом также не повлияло на значения средних показателей продолжительности пребывания в стационаре вне зависимости от метода подбора иммунотропных препаратов (табл.13).

Таблица 13

Продолжительность стационарного лечения пациентов с перитонитом тяжелой степени в зависимости от методов назначения иммунотропных препаратов						
Показатели	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	койко-день	n	койко-день	n	койко-день	n
Выздоровевшие	-	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

Не зарегистрировано различий вероятности выживания в разные сроки стационарного лечения при применении ИТТ вне зависимости от способов подбора иммунотропных препаратов (табл.14). Сравнение выживаемости пациентов с перитонитом тяжелой степени 1-й и 3-й групп, выполненное с использованием F-критерия Кокса, свидетельствует об эффективности применения предложенного способа (p=0,047).

Таблица 14

Выживаемость пациентов с перитонитом тяжелой степени в зависимости от методов назначения иммунотропных препаратов

Интервал	1-4 сут.	5-9 сут.	10-14 сут.	15-19 сут.	20-24 сут.	25-29 сут.	30-34 сут.
Группа 1	0 vs 5 (0,00%)	0 vs 5 (0,00%)	0 vs 3 (0,00%)	0 vs 3 (0,00%)	0 vs 2 (0,00%)	0 vs 2 (0,00%)	0 vs 2 (0,00%)
Группа 2	1 vs 9 (10,00%)	1 vs 9 (10,00%)	1 vs 9 (10,00%)	1 vs 8 (11,11%)	1 vs 5 (16,67%)	1 vs 5 (16,67%)	1 vs 3 (25,00%)
Группа 3	11 vs 22 (33,33%)	11 vs 22 (33,33%)	11 vs 21 (34,38%)	10 vs 20 (33,33%)	10 vs 14 (41,67%)	7 vs 13 (35,00%)	3 vs 11 (21,43%)
χ^2_{1-2}; p_{1-2}	0,54; 0,46	0,54; 0,46	0,33; 0,57	0,36; 0,55	0,38; 0,54	0,38; 0,54	0,60; 0,44
χ^2_{1-3}; p_{1-3}	2,35; 0,13	2,35; 0,13	1,50; 0,22	1,43; 0,23	1,35; 0,25	1,03; 0,31	0,53; 0,47
χ^2_{2-3}; p_{2-3}	2,08; 0,15	2,08; 0,15	2,22; 0,14	1,69; 0,19	1,29; 0,26	0,73; 0,39	0,02; 0,89

Примечания: χ^2_{1-2} и p_{1-2} ; χ^2_{1-3} и p_{1-3}; χ^2_{2-3} и p_{2-3} – значения χ^2 и достоверности p при сравнении 1-й и 2-й, 1-й и 3-й, 2-й и 3-й групп соответственно; приведены количества выздоровевших и умерших пациентов, находившихся на стационарном лечении в указанных интервалах времени, и вероятность благоприятного исхода.

Таким образом, применение предложенного способа достоверно улучшает эффективность комплексного лечения в следующих группах пациентов с ургентной хирургической патологией:

- у пациентов без перитонита применение предложенного способа снижает продолжительность лечения пациентов и увеличивает выживаемость по сравнению с показателями пациентов 1-й группы, чем выгодно отличается от применения традиционного назначения ИТТ;
- у пациентов с перитонитом легкой степени тяжести применение предложенного способа снижает продолжительность лечения пациентов по сравнению с пациентами других групп; выживаемость достоверно увеличивается по сравнению с показателями контрольной группы и пациентами, получавшими ИТТ с учетом традиционных показаний к назначению препаратов;
- у пациентов с перитонитом средней степени тяжести применение предложенного способа достоверно повышает выживаемость, а также вероятность благоприятного исхода по сравнению с показателями пациентов других групп;
- в комплексном лечении пациентов с тяжелым перитонитом применение

предложенного способа достоверно снижает вероятность летального исхода.

Предложенный способ можно рекомендовать для использования в клинической практике для определения наиболее эффективных иммунотропных препаратов или их комбинаций для иммунокоррекции у пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости.

Преимуществами предложенного способа являются:

1) способ позволяет осуществлять подбор оптимального состава иммунотропной терапии с использованием как одного, так и нескольких препаратов в оптимальных сочетаниях;

2) способ позволяет осуществлять подбор иммунотропной терапии из неполного перечня используемых препаратов, например, при индивидуальной непереносимости или других противопоказаниях;

3) способ основан на использовании стандартных шкал тяжести состояния и показателей иммунного статуса и не требует внедрения дополнительных лабораторных исследований.

Список литературы:

1. Esposito S. Immune system and surgical site infection // J. Chemother., 2001. - N.1. - P.12-16.

2. Oberholzer A., Souza S.M., Tschoeke S.K. et al. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis // Shock, 2005. - N.6. - P.488-493.

3. Buttenschoen K., Fathimani K., Buttenschoen D.C. Effect of major abdominal surgery on the host immune response to infection // Curr. Opin. Infect. Dis., 2010. - N.3. - P.259-267.

4. Земсков М.А., Деева Ю.А., Токмаков А.И., Гертнер Л.В. и др. Фармакологическая иммунокоррекция в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья, 2008. - №31. - С.23-27.

5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология, 2000. - №5. - С.4-7.

6. Tieri P., Grignolio A., Zaikin A., Mishto M. et al. Network, degeneracy and bow tie integrating paradigms and architectures to grasp the complexity of the immune system // Theor. Biol. Med. Model, 2010 - N.11. - P.7-32.

7. Zhang X., Fu M., Xiao J., Hu G. Self-organization of chaos synchronization and pattern formation in coupled chaotic oscillators // Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft. Matter. Phys., 2006. - N.7. - P.1520-1522.

8. Manian F.A. Modem medicine and chaos theory // JAMA, 1997. - N.17. - P.1399-1400.

9. Sarap P.V., Ostanin A.A., Vinnik Y.S. Structural and clinical features of immune system clusters in patients with urgent surgical pathology // World Applied Sciences Journal, 2012 - Vol.16, N2. - P.207-212.

10. Сорокин О.Г., Ушаков И.Б. Возможности и перспективы использования оценки адаптационного потенциала в практической медицине // Экология человека, 2005. - №10. - С.11-17.

11. Способ прогноза исхода заболевания пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости. Патент РФ №2352948, G01N 33/53, 20.04.2009, Бюл. №11.

12. Сарап П.В., Винник Ю.С., Останин А.А. Способ прогноза исхода заболевания пациентов с ургентной хирургической патологией с учетом показателей иммунного статуса // Новости хирургии, 2010 - №6 т.18. - с.29-39.

13. Способ выбора препарата для иммунокоррекции. Патент РФ №2052192, G01N 33/48, G01N 33/53, 10.01.1996, Бюл. №1.

14. Способ индивидуального подбора иммунокорректоров для лечения больных перитонитом. Патент РФ №2243563, G01N 33/573, 27.12.2004, Бюл. №36.

15. Федоров В.Д., Гостищев В.К., Ермолов А.С., Богницкая Т.Н. Современные представления о классификации перитонита и системах оценки тяжести состояния больных // Хирургия, 2000. - №4. - С.58-62.

16. Савельев В.С., Гельфанд Б.С. Сепсис в начале XXI века. М.: «Литтерра», 2006. - 176 с.

17. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Применение шкал оценки тяжести в интенсивной терапии и пульмонологии // Пульмонология, 2001. - №11. - С.77-91.

18. Костюченко А.Л., Бельских А.Н., Тулупов А.Н. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса. СПб.: Фолиант, 2000. - 448 с.

19. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов н/Д: Изд-во Рост., ун-та, 1990. - 222 с.

20. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев Л.В. и др. Заболевания вегетативной нервной системы. М.: Медицина, 1991. - 624 с.

21. Самородская И.В. Клинические исследования: контролируемые и рандомизированные. Новости науки и техн. Сер. Медицина. Вып.Реаниматология. Интенсивная терапия. Анестезиология, 2002. - №2. - С.19-22.

22. Мохов О.И. Объективизация достоверности при планировании и оценке результатов клинических исследований // Качественная клиническая практика, 2001. - №2. - С.19-25.

23. Cox D.R. Regression models and life tables // J. Royal. Stat. Soc., 1972. - Series B, N.34. - P.187-220.

24. Weliek S. A log-rank test for equivalence of two survivor functions // Biometrics, 1993. - N.49. - P.877-881.

Формула изобретения

Способ подбора иммунотропных препаратов для лечения пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости, позволяющий подбирать для иммунотропной терапии следующие препараты или их сочетания: даларгин, пентоксифиллин, пирацетам, милдронат, глутоксим, реамберин, тимоген, имунофан, полиоксидоний, ронколейкин, реаферон ЕС липинт, иммуноглобулин; включающий учет клинико-нозологических характеристик пациента, оценку тяжести состояния пациента с помощью показателей ТС (тяжести состояния пациента) и ВЛИ (вероятности развития летального исхода); оценку количества лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови, показателей лейкоцитарных индексов интоксикации, индекса стресса и числа признаков напряженности адаптационных реакций, индекса Kerdo и минутного объема кровотока; оценку уровней экспрессии на лимфоцитах CD-молекул, уровня экспрессии на нейтрофилах молекул CD 16 и абсолютных количеств этих клеток; оценку соотношения количества лимфоцитов: CD25+/CD38+, CD25+/CD95+, CD38+/CD95+; оценку содержания иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови; фагоцитарного индекса и числа фагоцитирующих нейтрофилов в мкл крови;

отличающийся тем, что дополнительно рассчитывают значения пятнадцати главных компонент (ГК-1-ГК-15), определяющих организацию показателей

иммунного статуса, по формулам:

ГК-1=-8,18+0,03*L+1,74*10^{-3}*abs $CD3^+$+1,87*10^{-3}*abs $CD4^+$+1,82*10^{-3}*abs $CD8^+$+ +1,71*10^{-3}*abs $CD16^+$-5,51*10^{-5}*abs $CD16^+$н+3,90*10^{-3}*abs $CD20^+$+2,75*10^{-3}*abs $CD25^+$+ +1,48*10^{-3}*abs $CD38^+$+1,56*10^{-3}*abs $CD95^+$+1,11*10^{-5}*ЧФН+0,06*IgG+0,95*IgA+ +8,06*10^{-3}*IgM-5,76*10^{-4}*ЦИК;

ГК-2=-4,16+0,19*L+1,28*10^{-4}*abs $CD3^+$-3,56*10^{-4}*abs $CD4^+$-4,93*10^{-4}*abs $CD8^+$- -4,27*10^{-4}*abs $CD16^+$+2,93*10^{-4}*abs $CD16^+$н-7,51*10^{-4}*abs $CD20^+$+9,12*10^{-4}*abs $CD25^+$- -5,55*10^{-4}*abs $CD38^+$-3,82*10^{-4}*abs $CD95^+$+2,43*10^{-4}*ЧФН-0,03*IgG+0,87*IgA+ +2,33*10^{-3}*IgM-3,15*10^{-3}*ЦИК;

ГК-3=-5,38+0,02*L-8,70*10^{-6}*abs $CD3^+$-7,11*10^{-4}*abs $CD4^+$+2,27*10^{-4}*abs $CD8^+$+ +9,17*10^{-5}*abs $CD16^+$+4,74*10^{-5}*abs $CD16^+$н-6,46*10^{-5}*abs $CD20^+$+2,90*10^{-4}*abs $CD25^+$- -1,09*10^{-3}*abs $CD38^+$-3,87*10^{-4}*abs $CD95^+$+2,94*10^{-5}*ЧФН+0,20*IgG+0,85*IgA- -0,04*IgM+0,02*ЦИК;

ГК-4=-4,75+0,09*L+2,67*10^{-5}*abs $CD3^+$-2,22*10^{-4}*abs $CD4^+$-1,31*10^{-3}*abs $CD8^+$- -6,42*10^{-4}*abs $CD16^+$-3,48*10^{-5}*abs $CD16^+$н+1,39*10^{-4}*abs $CD20^+$+1,51*10^{-3}*abs $CD25^+$- -1,70*10^{-3}*abs $CD38^+$-9,36*10^{-4}*abs $CD95^+$-1,13*10^{-4}*ЧФН+0,18*IgG+0,67*IgA+ +0,07*IgM+0,02*ЦИК;

ГК-5=-2,97+5,55*10^{-3}*L-9,24*10^{-5}*abs $CD3^+$-1,08*10^{-3}*abs $CD4^+$+1,49*10^{-4}*abs $CD8^+$+ +5,82*10^{-5}*abs $CD16^+$+1,04*10^{-4}*abs $CD16^+$н-1,82*10^{-5}*abs $CD20^+$+1,21*10^{-4}*abs $CD25^+$- -9,17*10^{-4}*abs $CD38^+$-1,61*10^{-4}*abs $CD95^+$-1,16*10^{-5}*ЧФН+0,16*IgG+0,86*IgA+ +0,03*IgM-0,02*ЦИК;

ГК-6=-4,00+0,1*L-1,25*10^{-5}*abs $CD3^+$-1,66*10^{-4}*abs $CD4^+$-1,29*10^{-3}*abs $CD8^+$- -3,12*10^{-4}*abs $CD16^+$-1,32*10^{-4}*abs $CD16^+$н+6,20*10^{-5}*abs $CD20^+$+1,69*10^{-3}*abs $CD25^+$- -7,64*10^{-4}*abs $CD38^+$-8,37*10^{-4}*abs $CD95^+$-1,09*10^{-4}*ЧФН+0,29*IgG+0,67*IgA-0,03*IgM- -0,02*ЦИК;

ГК-7=-2,40+0,04*L-1,19*10^{-3}*abs $CD3^+$-3,08*10^{-3}*abs $CD4^+$-2,99*10^{-3}*abs $CD8^+$+ +7,00*10^{-6}*abs $CD16^+$-2,54*10^{-4}*abs $CD16^+$н+2,21*10^{-3}*abs $CD20^+$+2,67*10^{-3}*abs $CD25^+$+ +1,10*10^{-3}*abs $CD38^+$+2,26*10^{-3}*abs $CD95^+$+8,15*10^{-5}*ЧФН-0,02*IgG+0,98*IgA+ +3,43*10^{-3}* *IgM+1,77*10^{-4}*ЦИК;

ГК-8=-2,97-6,72*10^{-5}*L+8,76*10^{-4}*abs $CD3^+$+6,33*10^{-4}*abs $CD4^+$-1,83*10^{-5}*abs $CD8^+$- -2,31*10^{-3}*abs $CD16^+$-3,08*10^{-4}*abs $CD16^+$н+1,67*10^{-3}*abs $CD20^+$+2,84*10^{-3}*abs $CD25^+$- -3,37*10^{-3}*abs $CD38^+$-1,41*10^{-3}*abs $CD95^+$+3,94*10^{-4}*ЧФН+0,04*IgG+0,97*IgA+ +6,95*10^{-3}*IgM-3,78*10^{-3}*ЦИК;

ГК-9=-2,34-0,05*L+1,29*10^{-4}*abs $CD3^+$-6,19*10^{-4}*abs $CD4^+$-1,99*10^{-3}*abs $CD8^+$+ +3,69*10^{-4}*abs $CD16^+$+3,38*10^{-4}*abs $CD16^+$н+2,34*10^{-3}*abs $CD20^+$+3,74*10^{-3}*abs $CD25^+$- -4,25*10^{-3}*abs $CD38^+$-7,09*10^{-4}*abs $CD95^+$-1,38*10^{-5}*ЧФН+3,68*10^{-3}*IgG+1,06*IgA- -4,98*10^{-3}*IgM-3,21*10^{-3}*ЦИК;

ГК-10=-1,50+0,04*L+3,52*10^{-4}*abs $CD3^+$+2,45*10^{-4}*abs $CD4^+$-5,58*10^{-5}*abs $CD8^+$+ +1,57*10^{-3}*abs $CD16^+$-1,80*10^{-4}*abs $CD16^+$н-5,89*10^{-3}*abs $CD20^+$+2,01*10^{-3}*abs $CD25^+$- -3,30*10^{-3}*abs $CD38^+$+1,27*10^{-3}*abs $CD95^+$+1,42*10^{-5}*ЧФН+0,02*IgG+0,94*IgA+ +6,69*10^{-3}*IgM-1,75*10^{-3}*ЦИК;

ГК-11=-2,25+0,06*L-1,56*10^{-4}*abs $CD3^+$-8,97*10^{-4}*abs $CD4^+$-1,20*10^{-3}*abs $CD8^+$+ +2,88*10^{-3}*abs $CD16^+$-1,87*10^{-4}*abs $CD16^+$н+1,17*10^{-3}*abs $CD20^+$+1,72*10^{-3}*abs $CD25^+$- -4,68*10^{-4}*abs $CD38^+$-4,88*10^{-3}*abs $CD95^+$+8,25*10^{-5}*ЧФН+2,76*10^{-3}*IgG+0,94*IgA+ +8,10*10^{-3}*IgM-1,48*10^{-3}*ЦИК;

ГК-12=-2,22+6,30*10^{-3}*L+3,43*10^{-4}*abs $CD3^+$-5,22*10^{-4}*abs $CD4^+$+1,81*10^{-4}*abs $CD8^+$- -1,67*10^{-3}*abs $CD16^+$+3,20*10^{-5}*abs $CD16^+$н-2,67*10^{-3}*abs $CD20^+$+2,55*10^{-3}*abs $CD25^+$+ +4,31*10^{-3}*abs $CD38^+$-2,62*10^{-3}*abs $CD95^+$-8,95*10^{-5}*ЧФН+0,02*IgG+0,98*IgA+ +3,57*10^{-3}*IgM-7,82*10^{-4}*ЦИК;

ГК-13=-2,31+0,02*L-2,95*10^{-5}*abs $CD3^+$-3,99*10^{-3}*abs $CD4^+$+3,50*10^{-3}*abs $CD8^+$+ +1,93*10^{-4}*abs $CD16^+$-1,59*10^{-5}*abs $CD16^+$н+2,11*10^{-4}*abs $CD20^+$-7,26*10^{-5}*abs $CD25^+$- -7,80*10^{-4}*abs $CD38^+$-1,14*10^{-4}*abs $CD95^+$-1,36*10^{-5}*ЧФН+0,02*IgG+0,97*IgA+ +4,43*10^{-3}*IgM-1,52*10^{-3}*ЦИК;

ГК-14=-2,09+0,12*L+5,68*10^{-4}*abs $CD3^+$-2,96*10^{-3}*abs $CD4^+$+1,69*10^{-3}*abs $CD8^+$- -7,01*10^{-4}*abs $CD16^+$-1,20*10^{-4}*abs $CD16^+$н+1,31*10^{-3}*abs $CD20^+$+3,27*10^{-3}*abs $CD25^+$- -4,00*10^{-3}* *abs $CD38^+$-1,49*10^{-3}*abs $CD95^+$-1,83*10^{-4}*ЧФН+0,02*IgG+0,87*IgA+1,58*10^{-3}*IgM- -1,69*10^{-3}*ЦИК;

ГК-15=-2,22+0,06*L+3,34*10^{-3}*abs $CD3^+$-2,89*10^{-3}*abs $CD4^+$-3,02*10^{-3}*abs $CD8^+$- -2,20*10^{-4}* *abs $CD16^+$-7,26*10^{-5}*abs $CD16^+$н-2,06*10^{-4}*abs $CD20^+$+1,05*10^{-3}*abs $CD25^+$- -1,06*10^{-3}* *abs $CD38^+$-6,29*10^{-4}*abs $CD95^+$-8,45*10^{-5}*ЧФН+0,02*IgG+0,93*IgA+ +1,74*10^{-3}*IgM-1,61*10^{-3}*ЦИК;

затем определяют принадлежность показателей пациента к кластеру главных компонент, для чего рассчитывают значения показателей

Дистанция КГК-1-Дистанция КГК-6 пациента для каждого кластера (1-6) по формулам:

Дистанция КГК-1 = $\{[(-0{,}15 - ГК\text{-}1_п)^2 + (-0{,}51 - ГК\text{-}2_п)^2 + (-0{,}62 - ГК\text{-}3_п)^2 + (0{,}38 - ГК\text{-}4_п)^2] / 4\}^{0,5}$
Дистанция КГК-2 = $\{[(8{,}05 - ГК\text{-}1_п)^2 + (1{,}56 - ГК\text{-}2_п)^2 + (-0{,}19 - ГК\text{-}3_п)^2 + (-0{,}61 - ГК\text{-}4^п)^2] / 4\}^{0,5}$;
Дистанция КГК-3 = $\{[(-2{,}85 - ГК\text{-}1_п)^2 + (-0{,}18 - ГК\text{-}2_п)^2 + (-0{,}08 - ГК\text{-}3_п)^2 + (-0{,}24 - ГК\text{-}4_п)^2] / 4\}^{0,5}$
Дистанция КГК-4 = $\{[(2{,}80 - ГК\text{-}1_п)^2 + (-0{,}22 - ГК\text{-}2_п)^2 + (-0{,}03 - ГК\text{-}3_п)^2 + (-0{,}11 - ГК\text{-}4_п)^2] / 4\}^{0,5}$;
Дистанция КГК-5 = $\{[(0{,}11 - ГК\text{-}1_п)^2 + (-1{,}06 - ГК\text{-}2_п)^2 + (1{,}52 - ГК\text{-}3_п)^2 + (-0{,}14 - ГК\text{-}4_п)^2] / 4\}^{0,5}$;
Дистанция КГК-6 = $\{[(-1{,}07 - ГК\text{-}1_п)^2 + (3{,}21 - ГК\text{-}2_п)^2 + (0{,}19 - ГК\text{-}3_п)^2 + (0{,}09 - ГК\text{-}4_п)^2] / 4\}^{0,5}$

где ПС-$1_п$-ГК-$4_п$ - значения главных компонент показателей пациента соответственно; меньшее значение дистанции КГК (соответствующее кластерной принадлежности показателей пациента) используют в расчетах назначения оптимальной иммунотропной терапии; затем вычисляют эффективность каждого из препаратов (de TC) по формулам:

de $TC_{Даларгин}$= -1,4867 +2,5585*abs $CD25^+$ / abs $CD38^+$ +1,8986*ГК-12 +0,0451*L - - 0,3572*ГК-4 +0,0010*abs $CD25^+$ + 0,0059*$CD4^+$ - 0,1469*Панкреонекроз + +0,1767*Сепсис +0,0195*ГК-2 +0,2475*$CD38^+$ +0,0203*ФИ +0,1686*Ln(ДК) + +0,0015*abs $CD4^+$ -0,0154*$Кластер^2$ -0,0494*ИС +0,0118*abs $CD95^+$ + +0,3065*Дистанция КГК -0,3786*Аппендицит -0,8129*ГК-10 -0,0485*ГК-5 + +0,0428*$CD16^+$ +0,0029*abs $CD20^+$ -0,3142*$CD95^+$ -2,5492*abs $CD38^+$ / abs $CD95^+$ + +0,2406*Гнойный перитонит -0,1667*Разлитой перитонит -0,1746*СПОН + +0,1032*ГК-6 -0,6113*ГК-9 -0,1417*$CD25^+$ +0,0328*ЛИИос -0,1157*ЧПН-Гаркави + +0,0031*ВЛИ -0,9264*abs $CD25^+$ / abs $CD95^+$ +0,0071*ИК +0,0294*$CD3^+$ - -0,0018*abs $CD3^+$ -0,0001*МОК -0,0083*abs $CD38^+$ -0,0157*ЛИИх + 0,5509*Кластер - -0,0082*$CD16^+$н +0,0019*ДК +0,0172*КГК -0,1035*Перитонит -0,1406*ГК-8 - -0,4258*Тяжёлый сепсис +0,0132*ЛИИкк -0,1230*ССВР -0,3113*ГК-1 -0,2786*ГК-7;

de $TC_{Пентоксифиллин}$= 3,8450 +1,4703*ГК-11 +0,0112*ВЛИ +0,0762*ГК-3 +0,2434*ГК-2 - -0,0803*ЛИИкк-0,0057*ДК -0,0558*$CD25^+$ -1,731917*abs CD38+ /abs $CD95^+$ + +0,0003*abs $CD4^+$ +0,0445*ЧПН-Гаркави -0,0432*ГК-13;

de $TC_{Пирацетам}$= -9,6178 +0,0039*abs $CD25^+$ -0,1598*Несостоятельность + +2,0360*abs $CD25^+$ /abs $CD38^+$ -0,3366*ЧПН-Гаркави +0,0062*ФИ - -0,0958*Аппендицит -0,0113*abs $CD95^+$ -1,4429*ГК-13 +0,0412*$CD3^+$ +0,0127*ВЛИ + +0,9334*Кластер +0,0287*$CD20^+$ +0,0015*АКЛ +0,0943*Перитонит -0,2442*ИС + +0,7152*abs $CD25^+$ / abs $CD95^+$ -1,9318*ГК-7 +0,0263*$CD16^+$ +0,0005*ИК - -0,4472*ГК-9 -0,0813*ТС -1,0728*ГК-15 -0,3034*Диффузный перитонит - -0,0515*Дистанция КГК -0,0903*$CD95^+$ -0,1170*L -0,1832*$CD25^+$ +0,0250*abs $CD38^+$ + +0,0166*ЛИИкк -0,0396*ЛИИх -1,1109*СПОН +0,3508*ГК-3 -0,0216*$CD8^+$ - -0,0165*$CD16^+$н -0,0001*МОК -1,6505*ГК-1 -0,0692*ГК-4 +0,0671*ЛИИос + +0,2398*$CD38^+$ -2,6989*abs $CD38^+$ / abs $CD95^+$ +2,7330*ГК-8 -0,6067*Сепсис + +0,2674*ССВР +0,3624*Тяжёлый сепсис -0,0776*Гнойный перитонит + +0,0245*abs $CD16^+$ -0,0510*$Кластер^2$ -0,4622*ГК-6 -3,9193*ГК-11 +0,2313*ГК-2 - +1,0731*ГК-10 -0,0164*abs $CD4^+$ -0,2293*Разлитой перитонит +0,0375*Ln(ДК);

de $TC_{Милдронат}$= 0,6718 +0,0632*$CD25^+$ -1,1986*ГК-12 -0,3115*Аппендицит -0,2097*ГК-4 +0,1182*$CD20^+$ -0,0047*ДК -0,0449*СПОН +0,8151*ГК-14 -0,5171*Несостоятельность +0,0200*abs $CD38^+$ -0,0101*abs $CD25^+$ -1,1193*ССВР + +0,0536*Дистанция КГК -0,1006*КГК +0,1101*ГК-3 -0,0086*abs $CD20^+$ +0,0030*ИК -0,1125*$CD38^+$ -0,0274*$CD8^+$ -0,3805*Перитонит +1,9443*Сепсис +0,3880*ЛИИос -+0,0081*abs $CD16^+$ -0,1806*ЛИИкк +0,0006*abs $CD4^+$ +0,1035*ЧПН-Гаркави -1,1473*Тяжёлый сепсис +0,0236*ФИ -0,9323*ГК-8 -0,0863*$CD95^+$ -0,0041*ЛИИх + +0,6081*ГК-1 +0,0452*$CD16^+$ -0,1714*Гнойный перитонит +0,3878*ГК-13 +1,1750*ГК-10 +0,0115*$Кластер^2$ +1,2385*abs CD25+ / abs $CD95^+$ +0,0796*Диффузный перитонит;

de $TC_{Глутоксим}$= -0,8049 + 0,0270*$CD25^+$- 0,0012*abs $CD16^+$ -1,1371*Разлитой перитонит - 0,2721*ГК-14 - 0,0597*ЛИИос - 0,0160*ФИ + 0,0874*ГК-6 -0,3835*Панкреонекроз + 0,0137*$CD20^+$ + 0,0940*ЛИИкк - 0,0229*$CD16^+$н -0,6322* abs $CD25^+$ / abs $CD95^+$ - 0,0008*abs $CD3^+$ + 0,1459*Несостоятельность + +0,0623*$CD8^+$ - 0,0138*ДК + 1,0107*Ln(ДК) - 1,4690*ССВР + 0,1223*L + +0,0091*Дистанция КГК + 0,6579*Тяжёлый сепсис - 0,2892*ГК-8 + 0,0001*МОК + +0,2932*Сепсис + 0,0465*КГК - 0,9614*abs $CD38^+$ / abs $CD95^+$ -0,0001*ЧФН + +0,1830*Аппендицит - 0,0003*abs $CD4^+$ + 0,0155*Кластер;

de $TC_{Реамберин}$= -9,5120 -3,6950*abs $CD25^+$ / abs $CD38^+$ +0,3824*Разлитой перитонит - 0,0286*ФИ -4,6081*10^{-5}*ЧФН +1,2779*Несостоятельность + +0,2343*Дистанция КГК +0,0761*ГК-4 +0,0065*$CD16^+$н +0,1921*КГК +0,1933*ГК-14+ +2,3706*Ln(ДК) -0,7254*Тяжёлый сепсис +0,0926*$Кластер^2$ +0,0060*abs $CD16^+$ + +0,1399*$CD4^+$ -0,0263*ВЛИ -0,0353*ДК +0,0033*abs $CD20^+$ +0,2352*Кластер + +0,4664*ТС +0,5194*ГК-8 +0,5265*Диффузный перитонит -0,2712*Гнойный перитонит -0,0911*Аппендицит -0,0015*abs $CD3^+$ + +0,0082*$CD95^+$ -0,0047*ЛИИх;

de $TC_{Тимоген}$= 35,3481+2,5558*ТС -1,0058*Разлитой перитонит -0,0749*ГК-5 + +0,1573*$CD3^+$ +0,0197*ИК -0,7896*ГК-13 +1,7193*ГК-11 +0,0276*abs $CD95^+$ -0,0808*$CD16^+$н +0,0918*ЛИИкк -0,0672*ГК-6 -0,4999*ЛИИх -0,0004*МОК -0,0084*abs $CD25^+$ +1,2429*ГК-14 -0,0297*abs $CD38^+$ -0,3775*Гнойный перитонит -0,0117*abs $CD3^+$ +0,2068*$CD38^+$ -0,0452*ВЛИ -0,2458*$CD95^+$+1,8314*ГК-2 -0,0042*ДК +2,5516*ГК-1 -0,0550*ФИ +0,0314*$CD16^+$ -0,3928*$CD20^+$ -5,6336*ГК-10 + +2,9371*ИС -0,0243*abs $CD20^+$ -0,4934*L -0,5358*Кластер -0,0027*АКЛ - 0,0655*$CD8^+$;

de $TC_{Имунофан}$= 1,2076 +0,6073*ТС +0,2689*Кластер -0,2345*abs $CD38^+$ / abs $CD95^+$ + +0,0246*ГК-1 +0,2704*ГК-2 -0,0999*ЛИИх -1,3580*abs $CD25^+$ / abs $CD95^+$ + +0,1458*ССВР;

de $TC_{Полиоксидоний}$= 1,2510-0,1360*ЛИИкк-0,0569*$CD8^+$ +1,0775*ГК-9 +0,0372*ВЛИ + +0,9853*Гнойный перитонит -0,1646*ЛИИх +0,9029*ТС +0,0107*ГК-1;

de $TC_{Ронколейкин}$= 0,2688 +0,0119*ДК -3,4950*10^{-5}*МОК +0,0529*L +0,0860*ГК-5;

de $TC_{Реаферон\ ЕС\ липинт}$= -4,2896 +0,2097*ЛИИкк +0,4638*Кластер + +0,0007*abs $CD16^+$н -0,5282*ГК-2 -0,9360*ГК-13 +0,0237*ФИ +0,0002*abs $CD38^+$;

de $TC_{Иммуноглобулин}$= 2,9894 -2,6015*abs $CD25^+$ / abs $CD38^+$ -0,0630*ЛИИкк -1,3598*Несостоятельность +0,5547*Разлитой перитонит +0,0710*$CD8^+$ -+0,4018*ГК-4 -0,3781*ГК-13 -1,3132*ИС +0,2602*ГК-7 +0,2175*Перитонит,

где L - количество лейкоцитов в периферической крови (10^9/л.); ЛИИос, ЛИИкк, ЛИИх - ЛИИ по В.А. Островскому, по Я.Я. Кальф-Калифу, по С.Ф. Химич в модификации А.Л. Костюченко с соавт. соответственно; ИК - индекс Kerdu; МОК - минутный объем кровотока (мл/мин); ИС - индекс стресса по Л.Х. Гаркави, ЧПН-

Гаркави - число признаков напряженности адаптационных реакций по Л.Х. Гаркави; АКЛ - количество лимфоцитов периферической крови (мкл$^{-1}$), $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD25^+$, $CD38^+$, $CD95^+$ - доли лимфоцитов, экспрессирующих соответствующие рецепторы (%), CD16+H - доля нейтрофилов, экспрессирующих CD16 рецепторы (%), abs - абсолютные содержания соответствующих клеток иммунной системы (мкл$^{-1}$); abs $CD25^+$/abs $CD38^+$, abs $CD25^+$/abs $CD95^+$, abs $CD38B^+$/abs $CD95^+$ - соотношения количества соответствующих лимфоцитов; ФИ - фагоцитарный индекс (%), ЧФН - число фагоцитирующих нейтрофилов (мкл$^{-1}$), определяемое по формуле: ЧФН= 0,1·L·СЯН·ФИ, где СЯН - содержание сегментоядерных нейтрофилов (%); Кластер - номер кластера иммунного статуса, Кластер^2 - квадрат номера кластера иммунного статуса, ДК - дистанция от центра кластера иммунной системы, Ln(ДК) - натуральный логарифм дистанции показателей пациента от центра соответствующего кластера иммунного статуса; КГК - номер кластера главных компонент; Несостоятельность (кишечных швов), Аппендицит, Перитонит, Диффузный перитонит, СПОН, Сепсис, ССВР, Тяжелый сепсис, Гнойный перитонит, Разлитой перитонит, Панкреонекроз - признаки наличия у пациента соответствующих клинических состояний: 0 - при отсутствии, 1 - при наличии; рассчитывают члены итогового уравнения - произведения полученных значений de TC каждого препарата и соответствующих им коэффициентов (даларгин: 0,1856; пентоксифиллин: 0,3133; пирацетам: 0,0233; милдронат: 0,1734; глутоксим: 0,1365; реамберип: 0,1444; тимоген: 0,0635; имунофан: 0,1468; полиоксидоний: 0,0610; ронколейкин: 0,2316; реаферон ЕС липинт: 0,0717; иммуноглобулин: 0,2379); ранжируют полученные члены итогового уравнения по убыванию, наибольшие члены итогового уравнения соответствуют наиболее эффективным препаратам, наименьшие - наименее эффективным препаратам; затем рассчитывают значения эффективности вариантов иммунотропной терапии (de TCmax) с различным количеством (одним, двумя, тремя, четырьмя и т.д.) наиболее эффективных препаратов по формуле:

$$\text{de TCmax} = 0{,}5973 + 0{,}1856*\text{de TC}_{\text{Даларгин}} + 0{,}3133*\text{de TC}_{\text{Пентоксифиллин}} + +0{,}0233*\text{de TC}_{\text{Пирацетам}} + 0{,}1734*\text{de TC}_{\text{Милдронат}} + 0{,}1365*\text{de TC}_{\text{Глутоксим}} + +0{,}1444*\text{de TC}_{\text{Реамберин}} + 0{,}0635*\text{de TC}_{\text{Тимоген}} + 0{,}1468*\text{de TC}_{\text{Имунофан}} + +0{,}0610*\text{de TC}_{\text{Полиоксидоний}} + 0{,}2316*\text{de TC}_{\text{Ронколейкин}} + 0{,}0717*\text{de TC}_{\text{Реаферон ЕС липинт}} + +0{,}2379*\text{de TC}_{\text{Иммуноглобулин}} - 0{,}0763*\text{Число ИТЛС}^2 - 0{,}0010*\text{ДК} + 0{,}0617*\text{Кластер} + +0{,}3092*\text{TC} + 0{,}0053*\text{ ГК-2} - 0{,}1395*\text{ГК-5} - 0{,}1598*\text{ГК-14},$$

где Число ИТЛС^2 - квадрат числа иммунотропных препаратов;

после чего определяют наибольшее из полученных значений эффективности вариантов иммунотропной терапии de TCmax, которому соответствует наиболее эффективный препарат или комбинация препаратов.