

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ АУТОТРАНСФУЗИЙ УЛЬТРАФИОЛЕТОМ ОБЛУЧЕННОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-ДЕСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Авдеева Н.А.¹

ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Медицинский институт, Саранск, Россия, e-mail: inst-med@adm.mrsu.ru

В работе представлены результаты изучения особенностей клинического течения и состояния системы антиинфекционной защиты организма больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких, в комплексном лечении которых применили АУФОК. Аутотрансфузии ультрафиолетом облученной крови активируют нейтрофильную систему защиты организма пациентов: увеличивают функциональную и фагоцитарную способность, миелопероксидазную активность в процессе фагоцитарного акта, ускоряют процесс отщепления деструктивно-измененных рецепторов с поверхности клеток и инактивацию R-белков в плазме крови. Реакция лимфоцитарного звена иммунитета при АУФОК проявляется увеличением малодифференцированных клеток и уменьшением В-лимфоцитов. Наиболее выражен эффект лечения у больных с острыми гнойными абсцессами легких. Комплексное с АУФОК лечение ГДЗЛ привело к уменьшению летальности на 1,9%, сокращению сроков пребывания пациентов в стационаре – на 7,0 койко-дней.

Ключевые слова: нейтрофильные гранулоциты, аутотрансфузии ультрафиолетом облученной крови, иммуноглобулины, фагоцитоз, регуляторные белки.

IMMUNOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS OF THE EFFECTIVENESS OF AUTOTRANSFUSIONS UV IRRADIATED BLOOD OF PATIENTS WITH PURULENT-DESTRUCTIVE LUNG DISEASES

Avdeeva N.A.¹

"Mordovian state University name N.P. Ogarev", Medical University, Saransk, Russia, e-mail: inst-med@adm.mrsu.ru

The paper presents the results of studying the peculiarities of clinical course and system state anti-infective protection of the organism of patients with purulent-destructive lung diseases, treatment who used autotransfusion UV irradiated blood. Autotransfusion UV irradiated blood activate neutrophil defense system of the organism of patients: increase functional and phagocytic ability, myeloperoxidase activity in phagocytic process act, accelerate the removal of destructive-modified receptors from the surface cells and inactivation of R-proteins in the blood plasma. The reaction lymphocytic immunity in AUTOC is manifested by the increase of undifferentiated cells and a decrease In lymphocytes. The most pronounced effect of treatment in patients with acute purulent abscesses of lungs. Integrated with AUTOC treatment GJL resulted in the reduction of mortality of 1.9%, reducing the length of stay of patients in hospital - 7.0 bed days.

Keywords: neutrophilic granulocytes, autotransfusion UV irradiated blood immunoglobulins, phagocytes, regulatory proteins.

Лечение гнойно-деструктивных заболеваний легких (ГДЗЛ) - одна из актуальных проблем пульмонологии. Причинами низкой эффективности методов лечения нагноений легких являются выраженные нарушения в системе иммунного гомеостаза в виде иммунодепрессии или вторичного иммунодефицита, наличие узкого выбора иммунокорректирующих препаратов. Кроме того, применение некоторых медикаментозных средств (антибиотиков), а также социальные факторы (снижение уровня жизни населения, алкоголизм) – способствуют усилению иммунологического дисбаланса [4].

Цель исследования. Определение характера иммунологического дисбаланса и улучшение результатов лечения гнойно-деструктивных заболеваний легких путем повышения неспецифической резистентности организма больных методом АУФОК.

Материал и методы исследования. В работе представлены результаты изучения особенностей клинического течения и состояния системы антиинфекционной защиты организма 248 больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких, находившихся на лечении в пульмонологическом и торакальном отделениях Саранской городской клинической больницы №4. 180 (72,6%) пациентам проводилось комплексное с АУФОК лечение. Среди них 83 больных с острыми гнойными абсцессами легких, 51 – гангренозными и 46 хроническими. АУФОК проводили с использованием аппарата «Изольда» МД-73М с дуговой ртутной лампой ДРБ-8 через светофильтр во время гемэксфузии и реинфузии крови из расчета 1,5 мл/кг массы тела пациента. Облучение крови проводили в острой фазе процесса на 5–7 сутки после госпитализации. В комплекс лечения включали от 3 до 5 сеансов АУФОК через день.

У 31 пациентов – с острыми гнойными, 27 – с острыми гангренозными, 24 – с хроническими абсцессами легких, получавших в комплексном лечении АУФОК, и у 18 больных, получавших традиционное лечение, изучали морфофункциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов цитолюминисцентным методом по А.В. Сосунову и В.М. Мамыкиной (1979, 1982). Активность фагоцитоза определяли по Е.А. Кост и М.И. Стенко (1979), миелопероксидазную активность нейтрофилов в процессе фагоцитарного акта по М.М. Бакуеву и соавт. (1993), электронномикроскопическое исследования выполняли с помощью микроскопа ЭМ – 125.

У 148 больных: 50 пациентов группы сравнения, 52 – с острыми гнойными (в том числе из них 20 – с заблокированными), 24 – с острыми гангренозными и 22 – с хроническими абсцессами легких изучали состояние лимфоцитарного звена иммунитета методом определения розеткообразующих клеток и подсчета абсолютного количества лимфоцитов в счетной камере Горяева, антителосинтетическую активность В-клеточного звена системы антиинфекционной защиты методом иммуноферментного анализа иммуноглобулинов Ig A, Ig M, Ig G плазмы крови по Й. Брок (1987). Реакцию учитывали с помощью ферментативного анализатора «Multiscan Trigerik» при длине волны 492 нм. Регуляторные белки плазмы крови определяли по методике Л.М. Бартовой (1989) в нашей модификации (удостоверение на рац. Предложение №792 от 10.05.95).

Эффективность лечения пациентов оценивали на основании анамнеза, анализа клиники заболевания с использованием физикальных, инструментальных и лабораторных методов исследования.

Результаты исследования и их обсуждение. До фотомодификации крови у больных ГДЗЛ наблюдали абсолютную и относительную функциональную недостаточность нейтрофильной защиты. Абсолютная недостаточность проявилась в уменьшении функционально-активных гранулоцитов до 10 – 12 %, снижением активности фагоцитоза и наличием высокого индекса неустойчивости нейтрофилов (ИНН). Относительная недостаточность выражалась эквизитной реакцией в виде нейтрофилеза [1].

При традиционных методах лечения, сохраняющиеся компенсаторные резервы нейтрофилов существенно не способствовали полноценному восстановлению функционального состояния нейтрофилов. Так, процент функционально активных нейтрофилов (ФАН) возрос на 5,40 %. Абсолютное количество ФАН увеличилось на 2,50 %. Коэффициент активности (КАН) возрос на 9,80 %, индекс деструкции клеток снизился на 5,90 %. Нейтрофильно-лейкоцитарный коэффициент при этом уменьшился на 1,40 %.

Применение комплексного с АУФОК лечения сопровождалось повышением активности нейтрофилов. В фотомодифицированной крови до ее аутоотрансфузии ФАН у пациентов с острыми гнойными абсцессами легких увеличилась на 7,25, хроническими – на 2,80 %. Однако, уменьшился ФАН % у больных с острыми гангренозными абсцессами на 2,83 %. Абсолютное число активных нейтрофилов сократилось во всех группах наблюдения: во II – на 8, в III – на 39, в IV – на 20 %. ИНН снизился на 54,2, 23,0, 20 %. Коэффициент активности нейтрофильных гранулоцитов возрос на 33,0, 23,0, 20,0 %. Соответственно уменьшилось нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение на 6,4, 53,2 и 46,8 %.

После аутоотрансфузии фотомодифицированной крови ФАН % во второй группе наблюдения возрос на 6,42, в третьей – на 6,36, в четвертой – на 0,70 %. Соответственно возрос КАН на 42,1, 32,2, 25,0 %. Абсолютное же число ФАН уменьшилось на 43,9, 33,8, 29,7 %. Индекс деструкции клеток у пациентов с острыми гнойными абсцессами снизился на 38,3 %, у больных с острыми гангренозными и хроническими абсцессами показатель возрос на 23,5 и 2,7 %. Увеличение ИНН связано с увеличением активности фагоцитоза (АФ) нейтрофилов. Нейтрофильно-лейкоцитарный коэффициент уменьшился во всех группах наблюдения (54,5, 53,5, 25,1 %). В процессе лечения возросла интенсивность «желто-зеленой» флюоресценции нейтрофилов, что отражает активацию процессов деспирализации ДНК.

Изучение фагоцитарных свойств нейтрофилов крови один из узловых моментов и проблем воспаления, поскольку свойства этих клеток во многом определяют степень неспецифической устойчивости организма к воздействию инфекта.

В наших исследованиях активность фагоцитоза у больных ГДЗЛ составила $54,90 \pm 0,58$ %, а активность миелопероксидазы (АМПО) в процессе фагоцитарного акта – $1,626 \pm$

0,052 Ед. При традиционных методах лечения активность фагоцитоза увеличилась на 7,10 % ($P < 0,01$), а активность миелопероксидазы имела тенденцию к росту на 3,1 % ($P < 0,05$).

При комплексном лечении с АУФОК во второй группе наблюдения активность фагоцитоза увеличилась на 6,59 % ($P < 0,01$), синтез миелопероксидазы возрос с $2,563 \pm 0,123$ до $2,627 \pm 0,097$ Ед. ($P < 0,01$). В третьей группе АФ увеличилась на 7,31 % ($P < 0,01$), а АМПО – с $0,937 \pm 0,085$ до $1,687 \pm 0,114$ Ед. ($P < 0,01$). В четвертой группе АФ возросла на 8,26 % ($P < 0,01$). Активность МПО уменьшилась с $2,431 \pm 0,101$ до $2,172 \pm 0,054$ Ед. ($P < 0,01$).

Дефицит миелопероксидазы в нейтрофилах снижает бактерицидную, фунгицидную, тумороцидную их активность. Но, синтез в большом количестве миелопероксидазы приводит к возрастанию концентрации активных форм кислорода и липоперекисей, последние, вероятно, регулируют содержание МПО в нейтрофилах по принципу обратной связи.

Изучение R-белков плазмы крови больны с ГДЗЛ показало колебание титра от 500 до 256 000 Ед. Среднее значение составило 32 210 Ед., что превышало нормальные значения в 4 раза. При базисной терапии содержание R-белков имело тенденцию к росту до 1,5 % ($P < 0,05$).

После первого сеанса АУФОК значения R-белков превосходили контрольный показатель во всех группах наблюдения более чем в 1,5 раза. В фотомодифицированной крови до аутотрансфузии показатели регуляторных белков были выше во всех группах наблюдения. Это обусловлено частичной фотодеструкцией рецепторного аппарата.

Во второй группе наблюдения при «деблокированных» абсцессах ($n = 32$) в фотомодифицированной крови показатель в динамике уменьшился с $82\,470 \pm 2\,259$ до $75\,620 \pm 2\,034$ Ед. ($P < 0,05$). После ее аутотрансфузии титр R-белка в венозном русле возрос с $48\,700 \pm 3\,250$ до $74\,190 \pm 2\,302$ Ед. Полагаем, что при данном режиме облучения аутокрови восстановить полностью структуру клеточного аппарата иммунокомпетентных клеток в течение трех сеансов невозможно.

При «блокированных» абсцессах ($n = 20$) в фотомодифицированной крови количество R-белков уменьшилось в процессе лечения с $88\,334 \pm 6\,322$ до $60\,378 \pm 6\,504$ Ед. ($P < 0,01$). При исследовании фотомодифицированной крови из венозного русла больного сразу после переливания оказалось, что динамика R-белков от первого к третьему сеансу была двухфазной. С $75\,160 \pm 8\,910$ показатель возрос до $111\,190 \pm 4\,870$ ($P < 0,01$), затем уменьшился до $53\,600 \pm 5\,080$ ($P < 0,01$).

В третьей и четвертой группах наблюдения титр R-белков также имел бифазность. У больных с гангренозными абсцессами легких в фотомодифицированной крови количество

регуляторных белков возросло с $63\,000 \pm 3\,627$ до $72\,600 \pm 4\,853$ ($P < 0,01$), затем снизилось до $54\,000 \pm 2\,002$ Ед. ($P < 0,01$). При исследовании фотомодифицированной крови из венозного русла наблюдали увеличение титра с $42\,000 \pm 3\,210$ до $66\,500 \pm 4\,723$ ($P < 0,05$), затем появилась тенденция к снижению до $50\,900 \pm 2\,257$ Ед. ($P < 0,05$).

В IV группе наблюдения в фотомодифицированной крови титр увеличился с $132\,000 \pm 5\,068$ до $162\,170 \pm 6\,621$ ($P < 0,01$), затем уменьшился до $102\,550 \pm 6\,738$ Ед. ($P < 0,01$). В венозном русле после переливания фотомодифицированной крови титр R-белков с $68\,240 \pm 5\,321$ возрос до $117\,220 \pm 8\,344$ ($P < 0,01$), затем уменьшился до $88\,900 \pm 5\,325$ Ед. ($P < 0,01$).

В процессе комплексного лечения под влиянием АУФОК иммунокомпетентные клетки активно сбрасывали с клеточных мембран деструктивно-измененные рецепторы. Титр R-белков при этом возрос. На электронограммах у лимфоцитов в начале лечения клеточная поверхность имела выраженную «изрезанность», что значительно увеличивала ее площадь, ядро составляло большую часть клетки. Оно было заполнено преимущественно гетерохроматином. Цитоплазма, небольшая по площади, содержала мало органелл. Снижение титра R-белков в плазме крови сопровождалось восстановлением клеточной мембраны лимфоцитов. На электронограммах клеточная мембрана имела малую «изрезанность». Ядро содержала преимущественно эухроматин, а гетерохроматин располагался по периферии ядра [2].

По своей природе R-белки являются высокоактивными токсинами, веществами блокаторами метаболической активности клеток, органов и систем организма. Можно предположить, что рост их титра в циркулирующей крови должен вести к усилению процессов деструкции в организме. Однако, положительный клинический эффект свидетельствовал о том, что система антиинфекционной защиты предотвращает этот процесс. В кровотоке под действием энергии фотомодифицированной крови R-белки подвергаются конформационным изменениям, превращаясь в неактивную форму, а в дальнейшем - происходила их элиминация.

В лимфоцитарном звене иммунитета при базисной терапии наблюдали его угнетение. Так, количество Т-РОК достоверно уменьшились на 1,1 ($P > 0,05$), а их общее количество снизилось на 6,7 % ($P < 0,01$), колебания В-, и 0-лимфоцитов были недостоверными, но имели тенденцию к снижению.

При комплексном лечении с АУФОК у пациентов с острыми гнойными абсцессами легких количество Т-лимфоцитов возросло на 21,4 ($P < 0,05$), а доля розеткообразующих клеток – недостоверно увеличилась на 3,6% ($P > 0,05$). Количество В-РОК уменьшилось на 3,3 ($P < 0,05$), а общее число В-лимфоцитов увеличилось на 17,2% ($P < 0,01$). Также возросло количество малодифференцированных клеток на 25,5% ($P < 0,01$).

У больных с острыми гангренозными абсцессами легких уменьшились Т-РОК на 4,5 ($P < 0,01$), общее число Т-клеток имело тенденцию к снижению на 3,9 ($P > 0,05$), количество В-лимфоцитов не претерпело изменений ($P > 0,05$), но доля малодифференцированных клеток увеличилась на 51,3% ($P < 0,01$).

В четвертой группе наблюдения после курса аутоотрансфузий фотомодифицированной крови сохранились нарушения в Т-звене системы иммунитета: общее количество Т-лимфоцитов снизилось на 9,8 ($P < 0,05$), число розеткообразующих Т-лимфоцитов недостоверно уменьшилось на 0,5%. В-лимфоциты имели недостоверную тенденцию к росту. Число малодифференцированных клеток возросло на 5,9% ($P < 0,01$).

Применение комплексного лечения с АУФОК оказало стимулирующее влияние на синтез 0-клеток, обладающих цитотоксическим действием. Абсолютное количество малодифференцированных лимфоцитов превосходило контрольный показатель.

Наилучшие результаты прослеживаются у больных с гнойными абсцессами легких, где значительно возросло количество Т- и 0-лимфоцитов. При гнойной деструкции легочной ткани, организм стремится сохранить постоянство в соотношении лимфоидных клеток в циркуляторном русле за счет особых регуляторов гомеостаза [3]. В их качестве могут выступать R-белки крови. При повышении уровня которых в организме больных в процессе фотомодификации не происходит должной аутосенсебилизации лимфоцитов. А, следовательно, нельзя получить стимулирующего или модулирующего эффекта АУФОК в данном звене иммунитета.

В В-системе защиты у больных с ГДЗЛ количество Ig A составило при исследовании $1,53 \pm 0,12$, Ig M – $1,35 \pm 0,20$, Ig G – $18,25 \pm 0,70$ мг/мл. При традиционном методе лечения количество Ig A возросло на 4,4, содержание Ig M недостоверно уменьшилось на 2,3, а Ig G имел тенденцию к росту на 5% ($P > 0,05$).

Применение комплексного с АУФОК лечения привело к модуляции содержания иммуноглобулинов в плазме крови. Так количество Ig A у больных с гнойными абсцессами легких в процессе лечения снизилось с $1,58 \pm 0,05$ до $1,17 \pm 0,10$ мг/мл ($P > 0,01$), содержание Ig M имело тенденцию к снижению с $1,29 \pm 0,12$ до $1,08 \pm 0,05$ мг/мл ($P > 0,05$), количество Ig G уменьшилось с $20,38 \pm 0,87$ до $16,04 \pm 0,67$ ($P < 0,01$).

У пациентов с гангренозными абсцессами содержание Ig A недостоверно возросло с $1,77 \pm 0,12$ до $1,80 \pm 0,08$ мг/мл, количество Ig M не изменилось ($1,57 \pm 0,09$ мг/мл), а содержание Ig G уменьшилось с $17,73 \pm 0,83$ до $17,02 \pm 0,32$ мг/мл ($P < 0,05$).

При хронических нагноениях легких содержание Ig A вначале лечения было $1,02 \pm 0,12$, а после завершения его количество возросло до $1,38 \pm 0,10$ мг/мл ($P < 0,01$), содержание Ig M составило $1,02 \pm 0,07$, в динамике значение возросло до $1,52 \pm 0,13$ мг/мл ($P < 0,01$),

количество Ig G соответственно было $20,20 \pm 0,58$, после лечения этот показатель уменьшился до $17,72 \pm 0,53$ мг/мл ($P < 0,01$).

Полагаем, уменьшение исходного высокого значения Ig A во второй группе больных связан со способностью фотомодифицированной аутокрови усиливать транспорт сывороточного альбумина в эпителий бронхиального дерева. Вначале возникает реологический феномен деформируемости эндотелиоцитов микрососудов, приводящий к снижению вязкости крови. Процесс, при этом, сопровождается высвобождением медиаторов, обеспечивающих окислительные процессы в них [5]. Этот механизм, возможно, обеспечивает транспорт Ig A в эпителий бронхов.

Ig M при патологии легких продуцируется одним из первых. Его снижение при АУФОК вызвано с его участием в реакциях иммунитета, что сопровождается бактерицидным эффектом аутоаутофузий фотомодифицированной крови.

Уровень Ig G после первого сеанса АУФОК возрастает во всех группах наблюдения. Вероятно, происходит «взрыв» активности дифференцировки В-лимфоцитов. В дальнейшем показатели уменьшаются, что вызвано вовлечением данного класса иммуноглобулинов в интенсивные реакции антиинфекционной защиты.

Клинический эффект АУФОК проявился снижением уровня эндотоксикоза, чему способствовали более активное опорожнение гнойника, нормализация температуры тела и уменьшение дыхательной недостаточности. Улучшилась рентгенологическая картина в легком: уменьшились размеры полости, перифокальная инфильтрация. Бронхологическая картина также имела положительную динамику: раньше уменьшился отек слизистой бронхов, сократилось количество секрета, он приобрел слизистый характер.

В процессе комплексного с АУФОК лечения раньше нормализовались детоксицирующие функции печени и почек. Возросло общее количество белка, преимущественно за счет альбумина. Доля глобулинов уменьшилась во всех группах наблюдения, вероятно, за счет участия антител в реакциях иммунитета. Уменьшились количество аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, билирубина и мочевины. Нормализовались фибриноген и протромбиновый индекс, гемоглобин и СОЭ.

Длительность пребывания больных в стационаре во второй группе сократилось на $8,2 \pm 0,2$, в третьей – на $7,6 \pm 0,3$, в четвертой – на $5,3 \pm 0,3$ койко-дня. Полное выздоровление наблюдали у 61,7, клиническое – у 29,4 % больных. В контрольной группе наблюдения показатели составили соответственно 45,5 и 39,7 %. Летальность уменьшилась на 1,9 %.

Выводы. Таким образом, у больных гнойно-деструктивными заболеваниями легких имеется выраженный иммунологический дисбаланс, затрагивающий все звенья иммунитета и проявляющийся в виде иммунодепрессии. АУФОК в комплексном лечении больных ГДЗЛ

активирует нейтрофильную систему защиты организма пациентов: увеличивает функциональную и фагоцитарную способность нейтрофильных гранулоцитов, миелопероксидазную активность в процессе фагоцитарного акта. Дефект межклеточных взаимодействий в звеньях «нейтрофилы – Т-лимфоциты», «Т-В лимфоциты», обусловлен деструкцией надмембранных компонентов – рецепторного аппарата клеток. АУФОК способствует его восстановлению путем ускорения процессов отщепления деструктивно-измененных рецепторов и инактивации R-белков в плазме крови. Реакция лимфоцитарного звена иммунитета при АУФОК проявляется увеличением малодифференцированных клеток и уменьшением В-лимфоцитов, вследствие трансформации последних в плазматические клетки и последующей их антителосинтетической активности. Применение комплексного с АУФОК терапии ГДЗЛ приводит к улучшению результатов лечения: летальность уменьшилась на 1,9%, сроки пребывания пациентов в стационаре – на 7,0 койко-дней.

Список литературы

1. Авдеева Н.А. Некоторые показатели эффективности фотомодификации крови при гнойно-деструктивных заболеваниях легких (клинические и иммунологические аспекты). Автореф. дис. канд. мед. наук. – Саранск, 1995. – 20с.
2. Авдеева Н.А., Зимина М.И. Шибанова Е.А. Активность регуляторных белков плазмы крови у больных с ГДЗЛ // Вопросы образования и науки: теоретический и методический аспекты: сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции 31 мая 2014 г.: в 11 частях. Часть 2. Тамбов: ООО «Консалтинговая компания Юком», 2014. С. 7 – 8. Режим доступа: <http://www.ucom.ru> (дата обращения 20.10. 2014).
3. Карпушкина П.И. Изменение центральной и органной гемодинамики при АУФОК у больных с острыми деструктивными заболеваниями легких: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Саранск, 1994. – 20 с.
4. Пятаев Н.А., Гуревич К.Б., Беляев А.Н., Минаева О.В. Фармакокинетика и фармакодинамика антибактериальных препаратов при направленном транспорте у пациентов с тяжелой пневмонией. Медицина критических состояний. 2008. Т. 3. № 3. С. 11 – 17.
5. Шамрова Е.А. Клинико-патофизиологическое обоснование плазмоэритросорбции при гнойно-некротических поражениях нижних конечностей у больных сахарным диабетом. Автореф. дис. канд. мед. наук. – Саранск, 1997. – 16 с.

Рецензенты:

Бякин С.П., д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ортопедии, глазных болезней, стоматологии, профессор кафедры патологии с курсом патологической физиологии Медицинского института «МГУ им. Н.П. Огарева», г. Саранск.

Аксенова С.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ортопедии, глазных болезней, стоматологии Медицинского института «ФГБОУ ВПО МГУ им. Н.П. Огарева», г. Саранск.