

© Н. Э. Заркуа, 2012
УДК 616.36-008.51-008.64-08:615.385.3

Н. Э. Заркуа

СИСТЕМНЫЙ И РЕГИОНАРНЫЙ НАПРАВЛЕННЫЙ ТРАНСПОРТ АУТОЛОГИЧНЫХ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ КОРРЕКЦИИ ПЕЧЁНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

Кафедра хирургии им. Н. Д. Монастырского (зав. — проф. А. Е. Борисов)
ГБОУ ВБО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»,
Александровская больница (главрач — В. П. Козлов)

Ключевые слова: механическая желтуха, направленный транспорт, модифицированные лимфоциты

Введение. Проблема медикаментозного сопровождения при лечении механической желтухи обусловлена необходимостью коррекции печеночной недостаточности и явлений локальной и системной воспалительной реакции (СВР). В современной литературе признается недостаточная эффективность традиционных методов введения препаратов (особенности фармакокинетики препаратов, низкая концентрация вводимого препарата в очаге поражения) [2–5, 8]. Ранее разработанные методики направленного транспорта модифицированных лимфоцитов при лечении таких пациентов не применялись, в то же время это может обеспечить улучшение результатов лечения [1, 2, 5–7].

Материал и методы. В исследование включены 146 больных с механической желтухой. Основные группы больных — 43 пациента с клиникой печеночной недостаточности, 38 — с признаками выраженной СВР на фоне желтухи. Средний возраст пациентов ($52,5 \pm 3,5$) лет. У них в комплексе лечебных мероприятий была проведена реинфузия аутогенной взвеси лейкоцитов крови после ее инкубации с антибиотиками (цефатоксимом), цитокинами (ронколейкином) и гепатопротекторами (эссенциале) внутривенно и через круглую связку печени. В качестве «корректора связывания»

при модификации изолированных лимфоцитов использовали диметилсульфоксид из расчета 100 мг на 100 мл клеточной массы. Основанием включения в протокол методики «корректора связывания» послужили исследования Н. А. Пятаева [7], экспериментально и клинически обосновавшим неоднородность связывания антибактериальных препаратов с форменными элементами крови и необходимость нивелирования отрицательных последствий повышения осмолярности среды инкубации при обработке лейкоцитной и эритроцитной взвеси β -лактамами антибиотиками.

Перед процедурой проводили катетеризацию крупной вены по Сельдингеру. Клеточную массу крови большого отдела от плазмы на центрифуге для плазмафереза «РС-6» со скоростью вращения ротора 2000 об/мин в течение 20 мин. После центрифугирования проводили «отжимание» верхнего слоя плазмы в спаренный пакет с последующим выжиманием лейкоцитарной пленки в шприц 20 мл. В первую дозу лейкоцитной массы добавляли ронколейкин (10 мкг/кг — 250 000 МЕ рекомбинантного ИЛ-2 человека), предварительно разбавленный в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида + диметилсульфоксид 1 мг/мл, во вторую дозу лейкоцитной массы — диметилсульфоксид 1 мг/мл + 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида с одним из β -лактамовых антибиотиков широкого спектра действия, разрешенных для внутривенного применения, в разовой терапевтической дозе и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре, периодически встряхивая и перемешивая. После введения препаратов обязателен гепариновый блок катетера. Дальнейшие сеансы клеточно-ассоциированной терапии проводили 1 раз в 2 дня от 2 до 7 раз на курс, в зависимости от тяжести процесса, в среднем $4,5 \pm 2$. Интервал введения антибиотиков выбран на

Сведения об авторе:

Заркуа Нонна Эриковна (e-mail: monastyrskiy@mail.ru), кафедра хирургии им. Н. Д. Монастырского, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

основании работ С. В. Лохвицкого [5], которым доказано, что у больных с холангитом в тканях печени, сальника, стенки желчного пузыря, брюшины, вовлеченных в воспалительный процесс, через 1 сут после процедуры сохраняются концентрации препарата, в 5–8 раз превышающие минимальную подавляющую концентрацию.

Контрольная группа — 65 пациентов с аналогичными состояниями, получавших традиционную терапию, в том числе аналогичные препараты традиционным путем введения.

Оценку результатов лечения основывали на интерпретации лабораторных и клинических критериев купирования печеночной недостаточности и признаков СВР, уровня летальности и осложнений. Для определения концентрации антибактериальных препаратов в сыворотке крови использовали спектрофотометрию в ультрафиолетовой области (спектрофотометр СФ-46, АО «ЛОМО», Санкт-Петербург). Исследование иммунного статуса предусматривало, помимо оценки нейтрофильно-гранулоцитарного звена иммунитета (абсолютное число лейкоцитов и нейтрофилов, лейкоцитарный индекс интоксикации по Я. Я. Кальф-Калифу), определение содержания иммуноглобулинов сыворотки крови классов А, М, G, основных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов методом непрямой мембранной иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител (набор реагентов ООО «Сорбент», Москва).

Результаты и обсуждение. Специфических осложнений, связанных с методикой,

не зафиксировано. Анализ использования прогностической системы APACHE II в мониторинге заболевания показал прямую зависимость между степенью балльной оценки тяжести, прогноза течения печеночной недостаточности, СВР и использованием методики направленного транспорта модифицированных элементов белой крови (табл. 1–4).

Также наблюдали нормализацию количества лейкоцитов в периферической крови (см. табл. 3) и снижение уровня маркёров эндогенной интоксикации (см. табл. 4).

Признаки печеночной недостаточности также статистически значимо купировались быстрее в основной группе.

Проводимое лечение оказывало позитивное влияние на факторы естественной иммунорезистентности. Однако при применении методик направленного транспорта модифицированных лейкоцитов регистрировалось более полноценное (по сравнению с внутривенным введением препаратов) восстановление иммунного ответа. Эффект иммуностимуляции выражался в нормализации показателя иммунорегуляторных отношений Т-хелперов и Т-супрессоров. У больных с тяжелым течением заболевания в основных группах отмечались увеличение общего количества лимфоцитов, нормализация количества и функционального состояния антителопродуцирующих клеток, коррекция клеточного звена иммунитета за счет восстановления нормальных корреляционных связей между субпопуляциями лимфоцитов и гуморального звена (увеличения продукции IgG и IgA и уменьшения продукции IgM) (рисунки).

При исследовании концентрации антибиотиков в сыворотке крови и в вене связки печени у больных всех групп через 1 сут после введения лекарственных препаратов статистически значимые изменения были в основной группе пациентов с использованием методики направленного транспорта модифицированных лейкоцитов: отмечено сохранение концентрации препарата, превышающие минимальную подавляющую концентрацию в 8–10 раз по сравнению с контрольной группой, причем это характерно для проб крови из пупочной вены. Средняя курсовая доза антибиотика составила в контрольной группе (56,6±1,13) г, в среднем в 4,3 раза больше, чем в основной группе — (12,1±0,34) и (14,33±0,34) г соответственно (p=0,001). Отмечена более быстрая нормализация клинико-лабораторных показателей: снижение уровня маркёров эндогенной интоксикации, нормализация показателей неспецифической резистентности организма и

Таблица 1

Тяжесть состояния пациента при различных протоколах медикаментозного лечения печеночной недостаточности (M±m)

Сроки наблюдения, дни	Показатель APACHE II	
	Основная группа (n=43)	Контрольная группа (n=35)
При поступлении	11,8±1,2	12,1±1,1
1-й	10,8±1,9	11,8±2,2
3-й	6,4±1,4*	9,7±1,6
7-й	5,8±1,1*	8±1,3
14-й	5,1±1,1*	6,8±2,1

Здесь и в табл. 2–4: * p<0,05, U-критерий Манна–Уитни.

Таблица 2

Тяжесть состояния пациента при различных протоколах медикаментозного лечения холангита (M±m)

Сроки наблюдения, дни	Показатель APACHE II	
	Основная группа (n=38)	Контрольная группа (n=30)
При поступлении	10,3±1,4	9,7±1,5
1-й	8,1±1,9	9±1
3-й	6,3±1*	8,7±1,2
7-й	6±1*	7,9±1,1
14-й	5±0,5*	7,1±1,2

Таблица 3

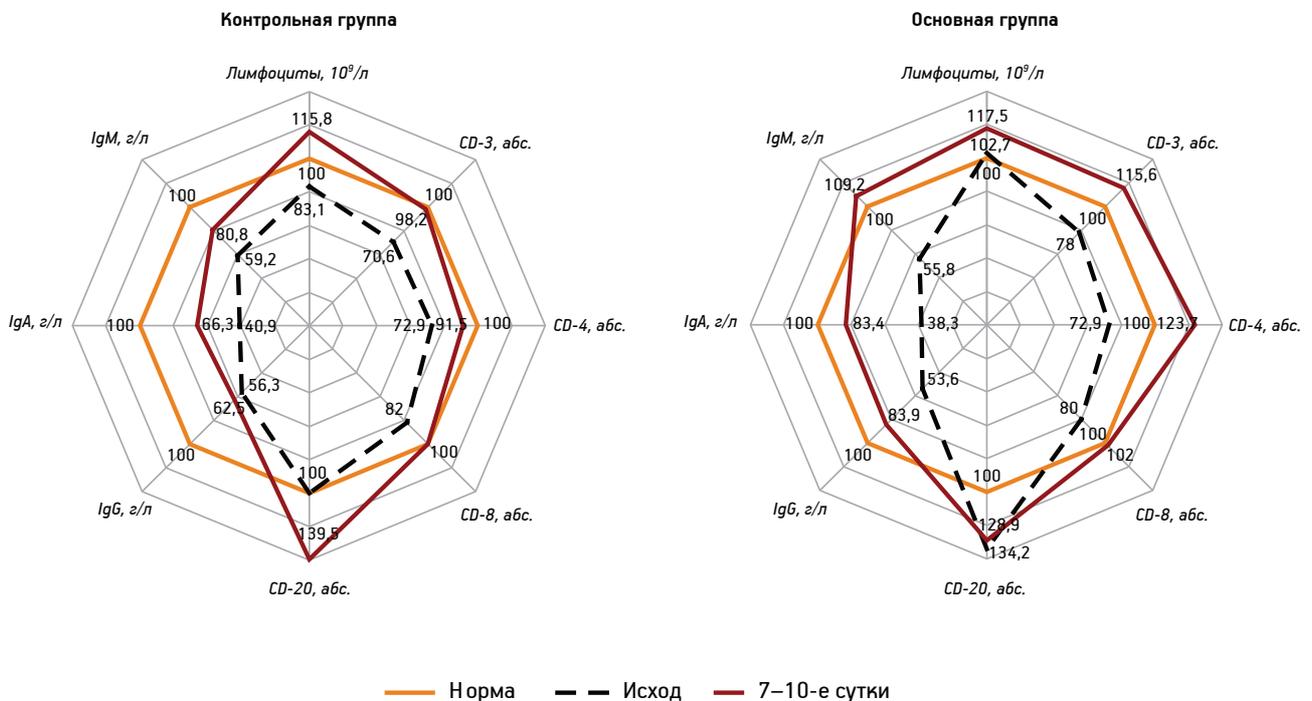
Общее число лейкоцитов у пациентов (M±m)

Группы больных	Сроки наблюдения					
	при поступлении	через 48 ч	на 7-е сутки	на 10-е сутки	на 14-е сутки	на 16-е сутки
Основная (n=81)	16,1±1,2	14,0±1,3	9,1±1,1*	7,8±0,7*	7,4±0,4*	6,2±0,2
Контрольная (n=65)	17,6±1,9	15,2±1,4	12,2±1,1	9,6±0,5	9,2±0,7	7,9±0,5

Таблица 4

Динамика лейкоцитарного индекса интоксикации (M±m)

Группы больных	Сроки наблюдения					
	при поступлении	через 48 ч	на 7-е сутки	на 14-е сутки	на 21-е сутки	на 24-е сутки
Основная	7,63±0,73	7,38±0,82	5,43±0,34	3,40±0,45*	1,12±0,26*	0,89±0,29
Контрольная	7,32±0,62	7,34±0,54	7,40±0,79	6,02±0,87	3,42±0,53	1,16±0,22



Показатели иммунного статуса у пациентов с механической желтухой на 7–10-й день лечения. Значения показателей приведены в % от нормы. CD-3 – T-лимфоциты; CD-4 – T-хелперы; CD-8 – T-супрессоры; CD-20 – B-лимфоциты; Ig – иммуноглобулины

функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов.

Проведенный анализ осложнений и летальности показал, что применение методики направленного транспорта модифицированных лейкоцитов позволяет уменьшить тяжесть течения заболевания по критериям купирования печеночной недостаточности и СВР.

Среднее пребывание в стационаре у больных основной группы составило $(18,9 \pm 1,8)$ койко-дня, у больных контрольной группы – $(30,3 \pm 1,6)$ койко-дня ($p=0,002$). В основной группе леталь-

ности не было, а уровень клинически значимых осложнений снизился на 18,3%, в то же время летальность в контрольной группе составила 11,4% (4 пациента) в группе с печеночной недостаточностью и 6,7% (2 больных) в группе с явлениями холангита и СВР. Основной причиной смерти пациентов контрольной группы явилась прогрессирующая полиорганная недостаточность.

Выводы. 1. Методика системного и регионарного направленного транспорта модифицированных лейкоцитов у больных с механической

желтухой позволяет пролонгированно повысить концентрацию лекарственного препарата системно и в очаге поражения, снизить напряжение факторов эндогенной интоксикации, обеспечить положительные сдвиги клеточного и гуморального иммунитета, уменьшить побочные воздействия лекарственных средств на организм.

2. Применение направленного транспорта лекарственно модифицированных элементов крови в комплексной терапии механической желтухи безопасно и позволяет быстрее и эффективнее купировать клинические проявления печеночной недостаточности и системной воспалительной реакции, уменьшает продолжительность лечения, частоту гнойно-некротических осложнений и летальность.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дмитриева Л. А., Кирдей Е. Г. Характер и условия сорбции эритроцитами биологически активных веществ // Сибирск. мед. журн. 1995. № 2. С. 23–25.
2. Жумадилов Ж. Ш., Макаренко Р. В. Фармакокинетика канамицина при направленном транспорте в печень в телях эритроцитов у животных с экспериментальным острым холециститом // Антибиотики и химиотерапия. 1990. № 11. С. 37–38.
3. Кирдей Е. Г., Беломестнова Е. Ю., Дмитриева Л. А. О перспективах развития экстракорпоральной иммунокоррекции с использованием аутологичных клеток крови // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины. Иркутск, 1994. С. 101–104.
4. Костюченко А. Л., Бельских А. Н., Тулупов А. Н. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса. СПб.: Фолиант, 2000. 448 с.
5. Лохвицкий С. В., Гуляев А. Е., Зубцов Н. В. и др. Клиническая фармакокинетика антибиотиков при введении их в клеточной массе во время плазмафереза // Здравоохран. Казахстана. 1992. № 8. С. 22–24.
6. Протопопова Г. М., Власов С. В., Крейнес В. М. Реинфузия клеточной взвеси крови после её инкубации с антибиотиком в лечении неосложнённой пневмонии у детей // Эфферентная тер. 1998. Т. 4, № 4. С. 47–50.
7. Пятаев Н. А. Направленный транспорт антибактериальных препаратов в интенсивной терапии пневмонии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Саранск, 2007. 45 с.
8. Dellinger R. P., Carlet J. M., Masur H. et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock // Crit. Care Med. 2004. Vol. 32. P. 858–873.

Поступила в редакцию 05.02.2013 г.

N. E. Zarkua

SYSTEMIC AND REGIONAL DIRECTED TRANSPORT OF AUTOLOGOUS MODIFIED LEUKOCYTES IN CORRECTION OF HEPATIC FAILURE AND SYSTEMIC INFLAMMATORY REACTION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE

The Monastyrsky surgical department, North-western State Mechnikov Medical University, Alexandrovsky hospital

The author shows the efficacy of using the technology of systemic and regional directed transport of medicinal modified autologous leukocytes in correction of hepatic failure and systemic inflammatory reaction in 81 patients with obstructive jaundice.

Key words: *obstructive jaundice, directed transport, modified lymphocytes*