

*А.Н.Бельских, К.Я.Гуревич, А.Л.Костюченко, В.В.Лищенко, М.Н.Пасхина,
В.И.Ващенко, А.В.Лapidус, М.Ю.Бойцова, Г.И.Петренко, А.Н.Тулупов*

СИСТЕМНАЯ И РЕГИОНАРНАЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ИММУНОКОРРЕКЦИЯ ПРИ ГНОЙНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

SYSTEMIC AND REGIONAL EXTRACORPOREAL IMMUNOCORRECTION DURING THERAPY OF LUNG SUPPURATIVE DISEASES

*A.N.Belskijch, K.Ya.Gurevich, A.L.Kostuchenko, V.V.Lishenko, M.N.Paschina, V.I.Vashenko, A.V.Lapidus,
M.Yu.Boitsova, G.I.Petrenko, A.N.Tulupov*

S u m m a r y

Systemic and regional extracorporeal immunocorrection was used in complex treatment of 36 patients with acute lung suppuration. The method consisted of blood perfusion operation — leukocytapheresis with splenoplasmo-perfusion with following fiberoscope importation of cryopreserved autologic leukocytes into the pulmonary destruction focuses. Lung-pleural suppuration with the tendency to chronization of the process and with the drained focus, the tendency to intrapulmonary infection generalization are the indication for this procedure. Blood perfusion operation may be performed after the onset of the catabolic phase of lung suppuration only.

The results showed that blood perfusion operations and following infusion of the autoleukocytes into the infection focuses lead to optimization of both systemic and regional immune reaction and to the more quick focus destruction healing.

Резюме

Использовалась системная и регионарная экстракорпоральная иммунокоррекция в комплексном лечении 36 больных с острым легочным нагноением. Метод состоял из операции перфузии крови — лейкоцитафереза со спленоплазмоперфузией с последующим фиброскопическим введением замороженных аутологичных лейкоцитов в очаг легочной деструкции. Легочно-плевральные нагноения с тенденцией к хронизации процесса и с дренированным очагом, с тенденцией к генерализации интрапультмональной инфекции являются показанием для проведения процедуры. Операция перфузии крови может быть выполнена только после начала катаболической фазы легочного нагноения.

Результаты показали, что операции перфузии крови и последующая инфузия аутолейкоцитов в инфекционные очаги ведет к оптимизации как системной, так и регионарной иммунной реакции и к более быстрому разрешению очага деструкции.

Проблема лечения острых инфекционных деструкций легких (ИДЛ) является чрезвычайно актуальной в современной пульмонологии [9]. Несмотря на широкое применение антибактериальных препаратов, совершенствование хирургической тактики и видов интенсивного пособия, летальность среди этой категории больных остается все еще достаточно высокой и колеблется от 6,9 до 70% в различных хирургических стационарах страны [3,9], достигая при отдельных видах легочно-плевральных нагноений 29% даже в условиях специализированной клиники [5].

В последнее время пристальное внимание многих исследователей в реализации программ комплексной терапии этой категории больных привлекают вопросы реабилитации иммунной системы, несостоятельность которой наряду с другими факторами в значительной части случаев приводит к прогрессированию гнойно-

воспалительных и возникновению септических осложнений [1]. Особый интерес вызывают методы местного воздействия на очаг легочно-плеврального нагноения.

Экспериментальными и клиническими исследованиями последних лет установлено, что у больных с острыми абсцессами легких в очаге поражения задерживается реверсия клеточного состава системы иммунитета [10], отмечается неполноценность микрофагоцитарного звена иммунной защиты [6], а протеолитическая активность лейкоцитов, мигрирующих из крови в очаг деструкции, повышается в 8—12 раз. При этом развитие местного, трахеобронхиального иммунного ответа проходит три отчетливых фазы — активации, выраженного напряжения и декомпенсации [6]. Сложность адаптационного ответа системы местного иммунитета в очаге легочно-плеврального нагноения и неоднозначная его направленность при эндотра-

хеальном воздействии иммунофармакологическими препаратами заставляют искать принципиально новые способы коррекции регионарного трахеобронхиального иммунитета. Одним из таких способов является метод экстракорпоральной иммунотерапии аутологичным лейкоцитоконцентратом. Имеющиеся в литературе единичные публикации указывают на высокую эффективность этого метода в комплексной терапии больных острыми ИДЛ [10,12].

Метод экстракорпорально-эндобронхиального воздействия аутологичным лейкоцитоконцентратом применен в комплексном лечении 35 больных острыми ИДЛ. У 18 из них были диагностированы острые абсцессы легких, у 13 — абсцедирующая пневмония, у 2 — гангренозные абсцессы легких, у 2 — гангрена легкого. У 3 пациентов была диагностирована параканкротная этиология легочной деструкции. У 8 больных деструкция легочной ткани сопровождалась развитием легочно-плеврального сообщения, а у 4 пациентов деструкция поражала оба легких.

Все больные получали комплексное лечение, которое включало адекватное дренирование и санацию легочно-плевральных гноевиков, комбинированную общую и местную антибактериальную, инфузионно-трансфузионную и дезинтоксикационную терапию, коррекцию кислотно-основного и агрегатного состава крови, кардиотонизирующую и антигипоксическую терапию, стимуляцию репаративных процессов. Эндобронхиальная поднаркозная пломбировка дренирующего бронха по поводу стойкого легочно-плеврального сообщения и эмпиемы плевральной полости была выполнена у 5 больных. В связи с неэффективностью проводимого лечения и по поводу параканкротной этиологии заболевания было оперировано 7 пациентов. У 5 из них была выполнена пневмонэктомия, у 2 — резекция доли, которая у 1 больного была дополнена декортикацией легкого.

Показаниями к применению экстракорпорально-эндобронхиальной иммунокоррекции считали: клинкорентгенологически торпидно протекающие легочно-плевральные нагноения с тенденцией к хронизации процесса на фоне обязательно дренированного и хорошо saniрующегося очага деструкции, состояние перед эндобронхиальной окклюзией по поводу стойкого легочно-плеврального сообщения, а также тенденцию к внутрилегочной генерализации нагноительного процесса. Проведение экстракорпоральной иммунокоррекции считали обязательным после купирования катаральной фазы легочно-плеврального воспаления и стихания явлений эндотоксикоза. В подавляющем большинстве случаев общее состояние больных на момент проведения перфузий оценивалось как средней степени тяжести.

Выполнение иммунокорректирующих перфузий заключалось в комбинировании лейкоцитафереза со спленоплазмоперфузией. Операции проводили на фракционаторе крови РК-05 по вено-венозному экстракорпоральному контуру с использованием, как правило, центральных (подключичных и бедренных) вен. Объем гепаринизации составлял 300—400 ЕД на 1 кг массы тела, спленоплазмоперфузии — 20—40% объема

циркулирующей плазмы, получаемого клеточного компонента — $4-6 \cdot 10^9$ клеток. Лимфоциты составляли $59,2 \pm 12,3\%$ по составу аутологичного лейкоцитоконцентрата. Первые 15—20 мл полученного лейкоцитоконцентрата вводили эндобронхиально через 2—3 часа после перфузии в очаги легочно-плевральной деструкции. Остальную часть клеток подвергали программному замораживанию и хранили при -196°C в жидком азоте до следующего применения. Введение аутологичных лейкоцитов в очаги деструкции осуществляли ежедневно в течение 3—4 дней после оттаивания и отмывания клеточного концентрата. У больных, которым выполняли эндобронхиальную окклюзию по поводу стойкого легочно-плеврального сообщения, всю дозу лейкоцитарного концентрата непосредственно перед постановкой пломбы вводили в дистальные отделы трахеобронхиального дерева.

Систему общего и местного иммунитета оценивали при помощи определения в периферической крови и бронхиальном лаваже Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, индекса напряжения иммунного ответа, О-клеток, нейтрофилов, фагоцитоза в нагрузочной пробе с дрожжами [4], ЛКТ- и НСТ-теста [8,11]. Кроме того, изучали содержание в периферической крови иммуноглобулинов М, G, А [7], циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [2], реакцию торможения миграции лимфоцитов (РТМЛ) с фитогем-агглютинином (ФГА), конканавалином А (КОН-А), тималином и тимогеном [4], лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ).

Клинический мониторинг за больными ИДЛ, получавшими курс экстракорпорально-эндобронхиальной иммунотерапии, позволил установить положительный клинический эффект у 29 (85,7%) из 35 больных. Он выражался в позитивной рентгенологической динамике течения легочно-плевральных нагноений, уменьшении размеров очага легочной деструкции, улучшении аппетита, повышении мышечного тонуса и двигательной активности больных. Непосредственно после первого введения аутологичных лейкоцитов отмечалось увеличение количества отделяемой мокроты и кратковременный подъем температуры тела. С другой стороны, у 4 из 5 больных, которым аутолейкоциты вводили непосредственно перед эндобронхиальной окклюзией с целью коррекции местной иммунной защиты после выключения дренирующего бронха, не отмечали столь характерного для них постабкклюзионного гипертермического синдрома.

Как оказалось, проведение эндобронхиальной транспозиции аутологичных макрофагов имеет, помимо лечебного воздействия, дифференциально-диагностический аспект. Так, у 2 больных, лечившихся в клинике по поводу деструктивного процесса во 2 и 6 сегментах правого легкого с подозрением на туберкулез, не подтверждаемый лабораторными показателями (отрицательные результаты в РСК и РНГА с туберкулезным антигеном, отсутствие БК в мокроте и бронхиальных смывах) после введения одной дозы аутологичных лейкоцитов отмечалось появление БК в промывных водах. У 3 больных с "застывшей" рентгенологической картиной легочной деструкции и

Таблица 1

Изменения системных иммунологических показателей при проведении лейкоцитафереза со спленоплазмоперфузией ($M \pm m$, $n=35$)

Показатели	До перфузии	После перфузии
Т-лимфоциты, %	66,1±5,6	66,8±5,9
В-лимфоциты, %	10,7±2,4	16,8±2,8
Т-хелперы, %	50,9±6,2	51,1±5,7
Т-супрессоры, %	15,1±2,1	24,2±1,9*
Т-х / Т-с, ед.	3,41±0,4	2,12±0,3*
Индекс напряжения	3,16±0,7	3,09±0,6
О-клетки, %	20,4±2,9	15,1±2,6
Нейтрофилы, %	21,6±2,2	16,7±2,1
Фагоцитоз, %	68,5±5,4	76,4±6,1
IgM	1,2±0,2	1,4±0,2
IgG	17,7±1,2	15,5±1,3
IgA	4,9±0,9	5,0±0,9
ЦИК, усл.ед.	65,4±9,2	42,1±10,4
РТМЛ		
с ФГА	74,6±7,4	97,5±6,5*
с КОН-А	66,9±4,4	64,3±5,2
с тималином	83,2±8,6	126,6±9,9*
с тимагеном	87,5±8,9	112,6±9,4*
ЛКТ-тест, ед.	1,28±0,02	1,14±0,02*
НСТ-тест		
базальный, ед.	0,09±0,02	0,12±0,02
стимулированный	0,68±0,07	0,95±0,06*
ЛИИ, усл. ед.	1,3±0,2	1,1±0,2

Примечание. Звездочка — достоверность различия $p < 0,05$.

установленной впоследствии параканкрозной этиологией заболевания положительного эффекта при проведении курса экстракорпорально-эндобронхиальной иммунотерапии получено не было. Эти больные впоследствии были оперированы. Не удалось получить также отчетливого клинко-рентгенологического эффекта при проведении лейкоцитафереза со спленоплазмоперфузией у 2 больных с хроническими абсцессами легких. Несмотря на отчетливое улучшение показателей системы местного иммунитета, уменьшения размеров легочной деструкции отмечено не было. В связи с неэффективностью проводимой консервативной терапии этим больным была выполнена резекция пораженной доли легкого с последующим гладким течением послеоперационного периода. У двух больных с гангреней легких в анаболической фазе заболевания проведение лейкоцитафереза со спленоплазмоперфузией носило характер направленной предоперационной иммунокоррекции и эндобронхиальной санации очага легочной деструкции перед пневмонэктомией. Эти двое больных были оперированы в условиях отчетливого снижения активности местного легочного воспаления, подтвержденного гистологическим исследованием участков удаленного легкого.

Полученные лабораторные данные (табл.1) позволили установить, что проведение операции лейко-

цитафереза со спленоплазмоперфузией оказывает неоднозначное влияние на систему иммунитета. Достоверно возросло процентное представительство Т-супрессоров в периферической крови с уменьшением соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры. При этом отмечали увеличение значений РТМЛ в нагрузочных пробах с ФГА, воздействию на клетки тималином и тимагеном. Происходило некоторое увеличение фагоцитарной активности макрофагов после проведения перфузии, хотя эти изменения и не носили достоверных отличий. Уменьшались значения ЛКТ-теста и возросли показатели стимулированного НСТ-теста лейкоцитов.

Изменения в системе местного, трахеобронхиального иммунитета под влиянием транспозиции аутологичных лейкоцитов в saniруемые очаги легочно-плевральной деструкции несколько отличались от динамики системного иммунитета (табл.2). Так, прежде всего достоверно уменьшалось процентное представительство Т-супрессоров в анализах бронхиальных смывов с увеличением соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры после проведения экстракорпорально-эндобронхиальной иммунотерапии, увеличивался процент фагоцитирующих клеток. Увеличивались значения ЛКТ-теста и стимулированного НСТ-теста лейкоцитов после завершения курса эндобронхиальной транспозиции аутологичных макрофагов.

Проведенный лабораторный анализ жизнеспособности криоконсервированных аутологичных лейкоцитов позволил установить, что жизнеспособные клетки составляют $83 \pm 4,7\%$ от общего количества концентрата, причем наиболее жизнеспособными оказались лимфоциты.

Анализ полученных клинко-лабораторных данных показывает, что лечебный эффект иммунокорриги-

Таблица 2

Изменения местных иммунологических показателей при эндобронхиальном введении аутологичного лейкоцитоконцентрата ($M \pm m$, $n=35$)

Показатели	До введения	После окончания курса
Т-лимфоциты, %	40,5±2,1	44,2±2,4
В-лимфоциты, %	9,4±1,6	12,1±1,8
Т-хелперы, %	34,7±3,4	37,6±3,4
Т-супрессоры, %	18,6±2,2	8,5±1,8*
Т-х / Т-с, ед.	1,9±0,2	4,4±0,8*
Индекс напряженности	1,8±0,3	1,5±0,3
О-клетки, %	42,7±3,4	46,3±3,3
Нейтрофилы, %	17,2±1,9	19,4±2,1
Фагоцитоз, %	53,5±5,8	73,4±6,2**
ЛКТ-тест, ед.	0,96±0,06	1,16±0,05
НСТ-тест		
базальной, ед.	0,05±0,01	0,07±0,02
стимулированный	0,41±0,07	0,92±0,11**

Примечание. Достоверность различия: одна звездочка $p < 0,01$, две — $p < 0,05$.

рующей перфузии складывается из комбинированного воздействия на системный и местный иммунитет. Первый обусловлен удалением части иммунокомпетентных клеток из активной циркуляции (и таким образом воздействием на клеточное звено иммунной защиты) и спленоплазмоперфузией (с сочетанным влиянием на систему гуморального и клеточного иммунитета). При этом спленоплазмоперфузия, вероятно, является более физиологичной операцией, чем перфузия цельной крови через ксеноселезенку за счет меньшей травмы форменных элементов крови при сохранении иммуномоделирующего эффекта. Очевидно, что моделирующее воздействие спленоплазмоперфузии и лейкоцитафереза на систему иммунитета проявляется в нарастании супрессорного типа иммунного реагирования, направленного на локализацию инфекции, что является физиологически обусловленным и целесообразным при купировании катаболической фазы легочно-плеврального нагноения. Увеличение значений РТМЛ в нагрузочных пробах с ФГА, стимулировании клеток тималином и тимогеном можно объяснить элиминацией части иммунокомпетентных клеток и выходом из костного мозга более молодых, функционально полноценных фагоцитов.

Направленность ответа системы местного иммунитета при эндобронхиальном введении аутологических лейкоцитов носила противоположный характер и проходила по гиперергическому типу через активацию иммунного реагирования с подавлением местной супрессорной активности и более выраженной стимуляции системы фагоцитоза. Этим фактором, вероятно, объясняется увеличение количества отделяемой мокроты и кратковременные гипертермические реакции при эндобронхиальном введении лейкоцитов. Гиперергическая местная иммунная реакция с увеличением фагоцитарной активности клеток ведет к улучшению "иммунологической" санации пристеночных зон абсцесса.

Таким образом, использование лейкоцитафереза со спленоплазмоперфузией в комплексном лечении больных острыми инфекционными деструкциями легких позво-

ляет целенаправленно и дифференцированно воздействовать на системный и местный иммунитет при купированном синдроме эндотоксикоза и повысить эффективность проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бронская Л.К.* Гнойно-воспалительные и септические осложнения в легочной хирургии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1992.
2. *Гриневиц Ю.А., Алферов А.Н.* Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // Лаб. дело.— 1982.— № 8.— С.493—496.
3. *Ламм Я.Э., Абишева А.В., Козаченко Н.В. и др.* Диагностика и лечение острых абсцессов легких // Вестн. хир.— 1988.— № 6.— С.13—17.
4. *Лебедев К.А., Понякина И.Д.* Иммунограмма в клинической практике.— М.: Наука, 1990.
5. *Лесницкий Л.С., Костюченко А.Л., Тулунов А.Н.* Некоторые вопросы патогенеза и лечения гангрены легких // Грудная хир.— 1989.— № 4.— С.39—44.
6. *Можжаев Г.А., Носов В.В., Тихановский И.Ю. и др.* Обоснование местной иммуномоделирующей терапии у больных с острой дыхательной недостаточностью // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й.— Киев, 1990.— С.321.
7. Оценка иммунного статуса организма в лечебных учреждениях Советской Армии и Военно-Морского флота / Под ред. Е.В.Гембицкого.— Л., 1987.
8. *Пигаревский В.Е.* Зернистые лейкоциты и их свойства.— М.: Медицина, 1978.
9. *Путов Н.В., Левашов Ю.Н., Коханенко В.В.* Пиопневмоторакс.— Кишинев: Штиница, 1988.
10. *Шойхет Я.Н., Заремба С.В., Манатова Г.А. и др.* Нарушения фагоцитоза, метаболизма, прокоагулянтных и протеолитических свойств лейкоцитов и их коррекция в комплексном лечении острых абсцессов и гангрены легких // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й.— Киев, 1990.— С.467.
11. *Шубич М.Г., Медникова В.Г.* НСТ-тест у детей в норме и при гнойно-бактериальных инфекциях // Лаб. дело.— 1978.— № 9.— С.515—518.
12. *Чесноков П.Е.* Клиническая эффективность и отдаленные результаты лечения больных острыми абсцессами легких с применением трансторакальных и интраплевральных инъекций антибиотиков и эндобронхиального введения аутологических макрофагов // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й.— Киев, 1990.— С.466.

Поступила 26.07.93.