

УДК 612.07: 615.33-085.38.033.1

© И. В. Кузнецова

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

И. В. Кузнецова

Кафедра анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний, лабораторной диагностики и клинической физиологии ФИПО (зав. – д.мед.н. чл.-корр. АМН Украины, проф. В. И. Черний) Донецкого национального медицинского университета им.М.Горького, г.Донецк.

IMMUNOMODULATING EFFECTS OF EXTRACORPOREAL ANTIBIOTIC THERAPY

I. V. Kuznetsova

SUMMARY

It was provided the comparative analysis of changes in datas of immunogramme in patients with purulent-destructive diseases of lungs and pleura who received traditional antibacterial therapy and the extracorporeal antibiotic therapy (EAT). In patients who received EAT the positive statistically significant increasing of cellular immunity datas (CD3, CD4, $p < 0,05$) after 10 days of treatment were registered (in connection with improvement of clinical condition).

ІМУНОМОДУЛЯТОРНІ ЕФЕКТИ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

І. В. Кузнецова

РЕЗЮМЕ

Проведено порівняльний аналіз щодо змін показників імунограми у пацієнтів із гнійно-деструктивними захворюваннями легень та плеври при використанні традиційного режиму антибактеріальної терапії та екстракорпорального уведення антибіотиків (ЕКАТ). У групі пацієнтів із ЕКАТ на 10 добу лікування позитивна динаміка патологічного процесу поєднувалась із статистично значущим підвищенням (у порівнянні з початковим) деяких показників клітинного імунітету (CD3 і CD4, $p < 0,05$).

Ключевые слова: гнойно-деструктивные заболевания легких и плевры, экстракорпоральная антибиотикотерапия, иммуномодулирующий эффект.

Экстракорпоральная антибиотикотерапия (ЭКАБТ) – клинически и экономически эффективный способ проведения антимикробной химиотерапии у больных в критических состояниях инфекционного генеза, который позволяет в короткие сроки обеспечить положительный результат лечения при условии введения пациенту высшей разовой дозы антибиотика 1 раз в 48 часов [5]. В качестве носителей антибактериальных препаратов используются лейкоциты, обладающие свойством в больших количествах накапливаться в области острого воспаления. Из-за замедленного высвобождения препарата из лейкоцитов происходит снижение пиковых концентраций антибиотика в плазме, увеличивается время полувыведения, возрастает площадь под фармакокинетической кривой и значительно увеличивается время сохранения в крови эффективных терапевтических концентраций после однократной дозы [3]. ЭКАБТ широко используется у пациентов с гнойно-деструктивными заболеваниями легких и плевры. Лечение этой категории пациентов представляет серьезную проблему для клиницистов по целому ряду причин. Наиболее существенными из них являются тяжесть течения заболевания, частая хронизация процесса, высокая летальность [1]. Важнейшим предрасполагающим фактором возникновения и развития легочных нагноительных заболеваний является иммунодефицит различного генеза [2].

По данным различных авторов, летальность при эмпиеме плевры колеблется от 6,6 % при неосложненном процессе до 58 % в случае генерализации воспаления с развитием полиорганной недостаточности. [6,7]. Клинические критерии эффективности ЭКАБТ у пациентов с гнойно-деструктивными заболеваниями легких и плевры заключаются в более быстрой, по сравнению с традиционными способами антибиотикотерапии, положительной динамике таких показателей как гипертермия, одышка, кашель, количество и качество выделяющегося по дренажам экссудата, длительность нормализации рентгенологической картины [4]. Однако механизмы интенсификации положительной динамики патологического процесса при использовании ЭКАБТ изучены недостаточно.

Цель данной работы: изучение в динамике показателей иммунограммы у пациентов с гнойно-деструктивными заболеваниями плевры, легких и средостения при проведении антибактериальной терапии традиционным способом и в экстракорпоральном режиме для уточнения механизмов эффективности последнего.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на базе отделения эфферентных методов лечения, отделения интенсивной терапии и торакальных отделений Донецкого

областного клинического территориального медицинского объединения на протяжении 2003 – 2008 гг.

Дизайн исследования: проспективное когортное исследование. Обследован 71 пациент с гнойно-деструктивными процессами легких и плевры, из них 63 – мужчины, 8 – женщины; средний возраст - $46,3 \pm 4,8$ года. Пациенты поступали в торакальное отделение на разных стадиях течения гнойно-деструктивных процессов в легких из лечебных учреждений области спустя 20-45 суток от момента начала заболевания: 32 человека госпитализировано по поводу абсцедирующей пневмонии (трое из них с гигантскими абсцессами легких), 37 пациентов с острой эмпиемой плевры и 2 больных с нагноившимся травматическим гемотораксом. У 8 (11,3%) из 23 человек (32,4%) со свищевой формой эмпиемы плевры развился тяжелый сепсис. В первые сутки пребывания больных в стационаре проводилось рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях и дренирование гнойных полостей легких и плевры. Антибактериальная терапия проводилась 2 способами: традиционным (препарат вводили внутримышечно или внутривенно) и экстракорпоральным (препарат вводили в эксфузированный объем крови пациента).

С целью рандомизации исследования деление пациентов на группы проводилось с помощью таблицы случайных чисел. В группу с традиционным способом проведения антибактериальной терапии вошли 32 пациента (группа 1), в группу с ЭКАБТ – 39 (группа 2). Выбор антибиотика осуществляли на основании данных чувствительности микрофлоры очага инфекции. При отрицательных результатах микробиологических исследований антибактериальный препарат назначали с учетом данных бактериального мониторинга, проводимого в ДОКТМО по отделениям с 1999 года.

Методика проведения ЭКАБТ: после забора крови в контейнер «Гемакон» емкостью 450-500 мл с цитратным стабилизатором и центрифугирования в аппарате РС-6 в течение 15 мин при температуре – (-5°C) и скорости – 2000 оборотов/мин ручным плазмозэкстрактором отделяли плазму. В клеточную массу добавляли 1 высшую разовую дозу антибиотика и 2 мл 1 % раствора АТФ. Инкубация в термостате при температуре 37°C в течение 50 минут, после чего клеточную массу разбавляли изотоническим раствором и переливали больному. Возмещение плазмы у больных проводили изотоническими растворами кристаллоидов в удвоенном объеме или – свежемороженой донорской плазмой в объеме эксфузированной плазмы пациента. Процедура выполнялась 1 раз в 48 часов. Общее количество сеансов на курс терапии – от 4 до 5.

Контроль эффективности терапии включал оценку в динамике общепринятых клинико-лабораторных показателей системного воспалительного ответа (температура тела, тахипное, тахикардия, количество лей-

коцитов в периферической крови и сдвиг лейкоцитарной формулы влево). Из показателей иммунограммы изучали фагоцитарную активность нейтрофилов по тесту с латексными частицами, вычисляли процент и индекс фагоцитарной активности. Содержание Ig G, A, M в сыворотках крови определялось методом радиальной иммунодиффузии. Показатели экспрессии моноклеарами крови молекул CD3, CD4, CD8, CD16 определяли с помощью соответствующих моноклональных антител фирм «Ortho» в реакции прямой иммунофлюоресценции. Контрольную группу составили 34 здоровых донора в возрасте от 23 до 59 лет, из них – 24 женщины, 10 мужчин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в торакальное отделение состояние 56 больных расценено как средней степени тяжести и 15 – как тяжелое. Тяжесть состояния была обусловлена явлениями острой дыхательной недостаточности, гипертермией ($38,7 \pm 0,6^{\circ}\text{C}$), интоксикацией. Положительные результаты бактериологического исследования биологического материала (отделяемого из плевральных полостей и/или мокроты) были получены в 39 случаях. При отрицательных результатах микробиологического анализа при эмпирическом подходе к выбору антибиотика ориентировались на данные бактериального мониторинга в отделениях (рис. 1).

Устойчивое доминирование в бактериальном пейзаже торакальных отделений на протяжении всего изучаемого периода грамотрицательной микрофлоры (наиболее часто выделяли представителей *Ps. Aeruginosa*) определяло перечень используемых препаратов (рис. 2).

Как видно из представленных рисунков, резистентность к антибиотикам в торакальных отделениях является серьезной проблемой: к началу 2008 года чувствительность к самому эффективному антибиотику широкого спектра действия меронему была 81 %.

Эффективность курса антибактериальной терапии оценивали по истечении 10 суток (полный курс ЭКАТ из 5 сеансов) на основании данных клинико-лабораторных исследований. Статистически значимых изменений со стороны показателей неспецифической резистентности, гуморального звена иммунитета, а также изучаемых субпопуляций лимфоцитов CD8 и CD16 не было выявлено. В табл. 1 представлены показатели, которые в результате лечения статистически значимо изменились, по сравнению с исходными.

По данным, приведенным в таблице 1, видно, что у пациентов группы 2 к окончанию курса ЭКАТ темп нормализации клинико-лабораторных показателей, отражающих степень интенсивности воспалительного процесса, статистически значимо более высокий ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание и статистичес-

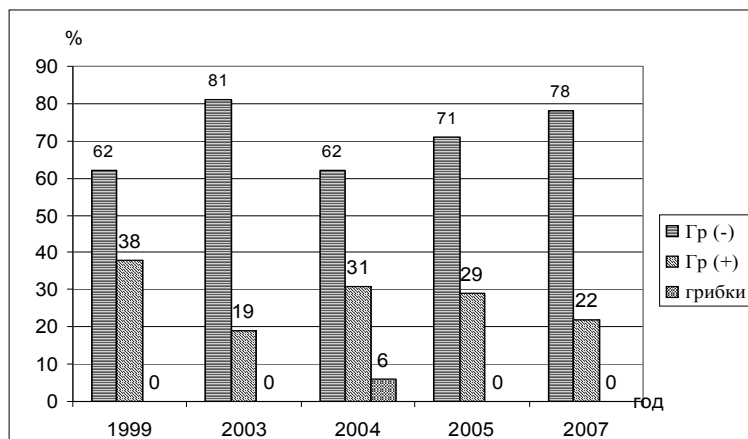


Рис. 1. Изменение бактериального пейзажа в торакальных отделениях ДОКТМО с 1999г. по 2007г.

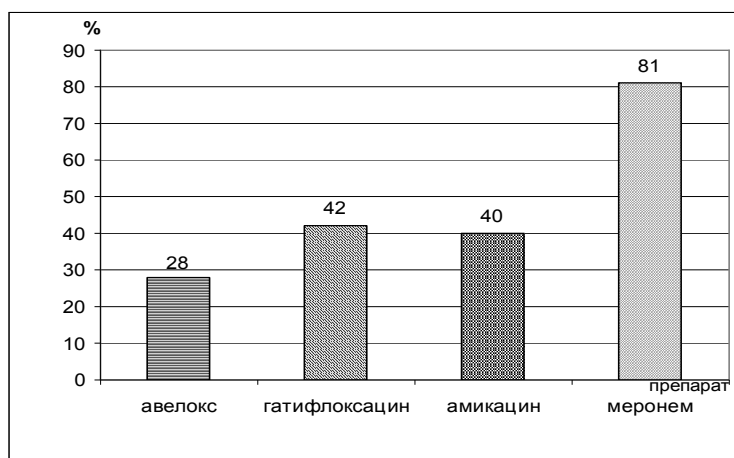


Рис. 2. Наиболее эффективные in vitro антибиотики по торакальным отделениям к началу 2008 г.

Таблица 1

Динамика клиничко-лабораторных показателей у пациентов с гнойно-деструктивными заболеваниями легких при различных режимах антибактериальной терапии

Показатель	При поступлении		Через 10 суток от начала лечения		Скорость изменения показателя за период лечения	
	группа 1 (n=32)	группа 2 (n=39)	группа 1 (n=32)	группа 2 (n=39)	группа 1 (n=32)	группа 2 (n=39)
Количество признаков СВО	3,5±0,11	3,5±0,11	1,8±0,1*	1,3±0,09*†	1,8±0,17	2,1±0,17
Лейкоциты, Г/л	8,6±0,6	11,1±0,83	8,7±0,4	7,3±0,34*†	2,5±0,44	4,4±0,78
Палочкоядерные лейкоциты, %	14,1±1,2	18,3±2,3	10,5±0,5*	7,1±0,79*†	5,8±0,8	12,7±2,1†
Лимфоциты, %	16±1,6	9,7±1,1	17,9±1	27,7±1,6*†	5,4±0,75	18,6±1,6†
CD 3, %	54,2±2,2	49,7±1,8	55,1±2	58,7±1,27*	4,7±1,04	11,7±1,7†
CD 3, Г/л	0,78±0,05	0,7±0,06	0,8±0,05	1,1±0,07*†	0,1±0,02	0,4±0,08†
CD 4, %	22,9±1,3	20,3±1,04	23±1,1	27,2±1,1*†	5,4±1,15	8,6±1,04†
CD 4, Г/л	0,4±0,02	0,4±0,03	0,4±0,02	0,6±0,04*†	0,1±0,02	0,2±0,03†

Примечание: 1. данные представлены в виде: среднее ± ошибка среднего (M±m); 2. * - статистически значимое (p<0,05) различие в сравнении с исходным уровнем; 3. † - статистически значимое (p<0,05) различие в сравнении с группой без использования ЭКАТ.

ки значимое ($p < 0,05$) повышение на этом фоне уровней некоторых маркеров клеточного иммунитета (CD3, CD4). С нашей точки зрения, процедура ЭКАТ обладает прямыми стимулирующими свойствами по отношению к клеточному звену иммунитета, что и обуславливает более высокую интенсивность положительной динамики патологического процесса при гнойно-деструктивных заболеваниях легких и плевры, по сравнению с традиционным способом проведения антибактериальной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Экстракорпоральный способ проведения антибиотикотерапии является более эффективным, по сравнению с традиционным, по-видимому, вследствие реализации выявленного при проведении ЭКАБТ эффекта стимуляции клеточного звена иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамзон О.М., Бухарин О.В., Курлаев П.П с соавт. Лечение острых гнойно-воспалительных заболеваний легких и плевры под контролем факторов персистенции микроорганизмов // Вестник хирургии, 2004. - №4. - С.13-16.

2. Бисенков Л.Н., Попов В.И., Шалаев С.А. Хирургия острых инфекционных деструкций легких. - СПб.: Издательство ДЕАН, 2003. - 400 с.

3. Лохвицкий С.В., Гуляев А.Е., Зубцов Н.В. с соавт. Клиническая фармакокинетика антибиотиков при введении их в клеточной массе во время плазмафереза // Здравоохранение Казахстана, 1992. - №8. - С.22-24.

4. Черний В.И., Кузнецова И.В., Логвиненко Л.В., Шраменко Е.К., Сухомлин Ю.А., Юрьев В.В., Прилуцкий А.С., Майлян Э.А., Якубенко Е.Д. Экстракорпоральная антибактериальная терапия у больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких и средостения // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія, 2004. - №2(д). - С. 89-91

5. Черний В.И., Колесников А.Н., Кузнецова И.В. Антибактериальная терапия в медицине критических состояний. - Донецк: Новый мир, 2005. - 386 с.

6. Roberts JR Minimally invasive surgery in the treatment of empyema: intraoperative decision making / Ann Thorac Surg., 2003. - 76(1). - P.225-230.

7. Davies C.W., Kearney S.E., Gleeson F.V. et al. Predictors of outcome and long-term survival in patients with pleural infection // Am.J.Respir.Crit.Care Med., 1999. - vol.160. - №5. - P.1682-1687.