

Я.Н.Шойхет, С.В.Заремба, Е.А.Цеймах, Т.Д.Мальченко

КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИЙ ФАГОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ АБСЦЕССАМИ И ГАНГРЕНОЙ ЛЕГКИХ

Алтайский государственный медицинский университет,
городская муниципальная больница №5, Барнаул

CORRECTION OF PHAGOCYTES' FUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE ABSCESS AND GANGRENE OF THE LUNG

Ya.N.Shoikhet, S.V.Zaremba, E.A.Tzeimakh, T.D.Malchenko

Summary

Patients with the lung abscess and gangrene demonstrate quantitative disproportion of the polymorphonuclear and mononuclear phagocytes and disorders in their oxygen-dependent metabolic, procoagulant and proteolytic activities in BAL fluid from the injured lung. The phagocytes' reaction to activators and inhibitors can be different depending on the initial status of these cells. The correction of the phagocytes' function requires a prior assessment of the changes in the leukocytes' metabolic activity provided by activators and inhibitors. Sometimes the correction could be performed by extracorporeal methods only followed by transposition of autologous mononuclear phagocytes into the injured lung.

Резюме

У больных с абсцессами и гангреной легких выявлены количественные изменения соотношения полиморфно-ядерных и мононуклеарных фагоцитов в лаважной жидкости из пораженного легкого, а также нарушения кислородзависимой метаболической, прокоагулянтной и протеолитической активности этих клеток. Реакция фагоцитов на активаторы и ингибиторы зависит от исходного состояния клеток и может быть разнонаправленной. Коррекция функций фагоцитов требует предварительной оценки характера изменений метаболической активности лейкоцитов под влиянием активаторов и ингибиторов. В ряде случаев коррекция может быть выполнена только экстракорпорально с последующей транспозицией аутологичных мононуклеарных фагоцитов в пораженное легкое.

Лечение острых гнойных деструктивных заболеваний легких остается сложной задачей.

Высокая летальность, длительные сроки стационарного лечения, частая хронизация процесса, значительный процент послеоперационных осложнений диктуют необходимость поиска новых, патогенетически обоснованных методов лечения.

Антибактериальная терапия является важным компонентом комплексного лечения гнойного воспаления, но возможности ее ограничены. Научные достижения последних лет убедительно говорят о том, что характер инфекционно-воспалительного процесса в равной мере зависит как от патогенных свойств микробной клетки, так и от способности макроорганизма давать тот или иной тип ответной реакции на микробную инвазию.

Еще важнее понимание изменений причинно-следственных отношений в процессах поддержания воспаления. Факторы микробного происхождения не остаются неизменно ведущими на протяжении всего заболевания. Многие повреждающие воздействия при гнойной деструкции легких реализуются за счет эндогенных, прежде всего лейкоцитарных факторов.

Микробный киллинг в фагоцитах зависит от окис-

лителей и прежде всего таких, как активные формы кислорода (АФК). АФК изменяют баланс протеиназ и их ингибиторов, что позволяет лейкоцитарным протеиназам переводить структурные элементы микробной клетки в низкомолекулярное состояние создавая тем самым условия для последующей их элиминации. Но окислительный потенциал фагоцитов является не только фактором защиты и регуляции ферментативных реакций. При гнойном воспалении, сопровождающемся разрушением структурных белков стромы легкого, важная роль принадлежит все тем же АФК и лейкоцитарным протеиназам.

Исходя из этих представлений, естественна необходимость разработки таких методов лечения, которые позволили бы сохранить и усилить антимикробную активность фагоцитов, одновременно ослабив или нейтрализовав их потенциал повреждения собственных тканей.

Цель исследования — оценить возможности коррекции функций фагоцитов в лечении больных острыми абсцессами и гангреной легких.

Обследовано 268 больных острыми абсцессами и гангреной легких, у 180 (67%) из них были абсцессы

легких, у 88 (33%) — гангрена и абсцесс легкого с секвестрацией. 147 больных (1-я группа), получавших базисное лечение, составили группу сравнения. У 121 пациента (2-я группа — основная) в лечении дополнительно были использованы активаторы и ингибиторы функциональной активности фагоцитов, а также экстракорпорально стимулированные аутологичные моноциты, вводившиеся местно в очаг деструкции через микрокатетер. Дополнительно было обследовано 27 больных хроническими абсцессами легких.

Исследование системы гемостаза осуществлялось с использованием расширенного объема методик, обеспечивающих эффективную диагностику синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) [2]. Кислородзависимая метаболическая активность фагоцитов периферической крови и бронхоальвеолярной лаважной жидкости оценивалась по их способности восстанавливать нитросиний тетразолий (НСТ-тест) [3], а также с помощью люминолзависимой хемилюминесценции (хемилюминометр ХЛМ-ЗМ). Протеолитическая активность лейкоцитов определялась на хромогенных субстратах [4]. Прокоагулянтная активность мононуклеарных фагоцитов изучалась с помощью методики, описанной И.В.Тамариным [5]. Техника выполнения бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) была традиционной [1].

Оценка цитограммы БАЛ выявила у больных с высокой активностью гнойно-деструктивного процесса в легком увеличение относительного количества нейтрофильных гранулоцитов (НГ) — до $93,4 \pm 1,8\%$ и снижение альвеолярных макрофагов (АМ) до $5,0 \pm 0,8\%$. При низкой активности процесса, относительное количество НГ было $53,2 \pm 4,1\%$, а АМ — $41,2 \pm 4,2\%$ (у здоровых лиц в лаважной жидкости АМ $91,0 \pm 3,2\%$, НГ $1,8 \pm 0,6\%$). У больных хроническими абсцессами АМ было в 2,5 раза больше, чем у больных с острыми абсцессами легких. Следовательно, хотя изменение соотношения НГ и АМ в пользу последних — благоприятный признак ближайшего прогноза, но он не исключает хронизации процесса. При гангрене и абсцессах с секвестрацией соотношение АМ и НГ в лаважной жидкости существенно отличалось от такового у больных с острыми абсцессами в фазу высокой активности. У этих больных АМ было больше на 22%. Видимо, при гангренозных процессах значимы не количественные нарушения соотношения фагоцитирующих лейкоцитов, а качественные, т.е. преобладают функциональные нарушения этих клеток.

В ходе исследования уровней протеолитической активности лейкоцитов и супернатанта (бесклеточная часть) лаважной жидкости был выявлен значительный рост данных показателей по мере увеличения активности гнойно-деструктивного процесса в легком (табл.1).

Вклад АМ в общую протеолитическую активность лейкоцитов из пораженного легкого незначителен, поскольку протеолитическая активность этих клеток

ниже в 4,4 раза суммарной протеолитической активности лейкоцитов лаважной жидкости. Так как помимо АМ и НГ все остальные клетки БАЛ (лимфоциты, фибробласты, эпителиальные клетки) составляют менее 5%, можно говорить о НГ как об основном источнике лейкоцитарных протеиназ. Следует также отметить, что между протеолитической активностью лейкоцитов и супернатанта существует сильная корреляционная зависимость ($r=0,83$). Факт выявления высокого уровня протеолитической активности супернатанта лаважной жидкости представляется очень важным. Так, если высокая протеолитическая активность лейкоцитов БАЛ из пораженного легкого указывает лишь на потенциальный источник протеиназ, но ничего не говорит о том, поступят ли они в активном виде в окружающую среду и будут или не будут там нейтрализованы, то высокий протеолитический потенциал супернатанта прямо свидетельствует об "утечке" лейкоцитарных протеиназ и отсутствии механизмов их эффективной нейтрализации.

Известна низкая ингибирующая активность по отношению к лейкоцитарным протеиназам, таких антиферментных препаратов, как эпсилон-аминокапроновая кислота (ЭАКК) и контрикал. Нами же была изучена способность этих ингибиторов влиять на протеолитическую активность данных клеток *in vitro*. Установлено, что фагоциты лаважной жидкости больных с умеренной и низкой активностью гнойно-деструктивного процесса в легком после инкубации с ЭАКК теряют способность отвечать на индуктор повышением протеолитической активности. У больных с высокой активностью гнойной деструкции в легком такая способность отсутствует исходно (табл.2).

НСТ-тест не выявил прямой зависимости между активностью гнойно-деструктивного процесса в лег-

Таблица 1

Изменение протеолитической активности фагоцитов и супернатанта лаважной жидкости в зависимости от активности воспалительного процесса в легком (в ед. опт. пл., $M \pm m$)

Активность процесса	Протеолитическая активность фагоцитов		
	фагоциты	макрофаги	супернатант
Высокая (В)	$1,46 \pm 0,100$	$0,30 \pm 0,021$	$0,81 \pm 0,134$
Умеренная (У)	$0,54 \pm 0,048$	$0,20 \pm 0,040$	$0,28 \pm 0,031$
Низкая (Н)	$0,10 \pm 0,40$	$0,11 \pm 0,017$	$0,11 \pm 0,029$
$p_{в-у}$	$< 0,001$	$< 0,05$	$< 0,001$
$p_{в-н}$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
$p_{у-н}$	$< 0,001$	$< 0,05$	$< 0,001$

Примечание. p — достоверность различий показателей протеолитической активности у больных с различной активностью гнойно-деструктивного процесса в легком.

Изменение протеолитической активности фагоцитов лаважной жидкости под влиянием активатора (зимозана) и ингибитора (ЭАКК), $M \pm m$

Активность процесса	Протеолитическая активность фагоцитов					
	базальная	индуцированная	p	индуцированная +ЭАКК	p	p_1
Высокая (В)	$1,46 \pm 0,100$	$1,50 \pm 0,193$	$>0,5$	$1,41 \pm 0,210$	$>0,5$	$>0,5$
Умеренная (У)	$0,54 \pm 0,048$	$0,74 \pm 0,041$	$<0,01$	$0,59 \pm 0,092$	$>0,5$	$>0,5$
Низкая (Н)	$0,10 \pm 0,40$	$0,21 \pm 0,024$	$<0,05$	$0,13 \pm 0,033$	$>0,5$	$>0,5$
$p_{В-У}$	$<0,001$	$<0,001$		$<0,001$		
$p_{В-Н}$	$<0,001$	$<0,001$		$<0,001$		
$p_{У-Н}$	$<0,001$	$<0,001$		$<0,001$		

Примечание. p — достоверность различия показателей индуцированной активности с базальной, p_1 — достоверность различия показателей индуцированной активности фагоцитов после комбинированного воздействия активаторов и ЭАКК.

ком и способностью моноцитов крови (МК) к неферментативному окислению, обусловленному мембранными оксидазами. Показатель спонтанного НСТ-теста больных составил $21,9 \pm 2,4\%$, стимулированного — $53,4 \pm 4,2\%$. МК сохраняют способность отвечать на стимуляторы (зимозан, продигозан, стрептокиназа). Данные результаты наводят на мысль о том, что эти клетки не реализуют свой потенциал, находясь в циркуляторном русле, даже в случае тяжелой эндотоксемии. Видимо, существуют механизмы защиты МК от преждевременной активации до момента миграции их в ткани и дифференцировки там.

Таблица 3

Показатели НСТ-теста в зависимости от активности и характера воспалительного процесса в легком, $M \pm m$

Характер и активность процесса	Показатели НСТ-теста, %		
	спонтанный	стимулированный	p
Острый абсцесс без секвестрации	$4,0 \pm 2,87$	$64,0 \pm 3,11$	$<0,001$
Высокая активность	$42,2 \pm 6,45$	$53,8 \pm 6,64$	$<0,05$
Умеренная активность	$31,5 \pm 2,38$	$47,7 \pm 3,12$	$<0,01$
Низкая активность	$51,8 \pm 4,28$	$79,5 \pm 1,62$	$<0,001$
Хронический абсцесс	$24,2 \pm 3,39$	$34,9 \pm 4,59$	$<0,05$
Острый абсцесс с секвестрацией абсцесса	$47,8 \pm 5,24$	$62,6 \pm 3,39$	$<0,05$
Контрольная группа	$57,8 \pm 3,21$	$72,6 \pm 2,80$	$<0,02$

Примечание. p — достоверность различия показателей спонтанного и стимулированного вариантов НСТ-теста.

Для АМ самые характерные и стабильно наблюдаемые изменения НСТ-теста — это низкий показатель спонтанно восстанавливающих краситель клеток ($24,2 \pm 3,4\%$) и низкий показатель стимулированного варианта теста ($34,9 \pm 4,6\%$) у больных хроническими абсцессами легких (табл.3). Изменения показателей НСТ-теста у больных острыми абсцессами прямо не взаимосвязаны с активностью воспалительного процесса. Но ответ АМ на стимуляцию был наихудшим у больных с высокой активностью гнойного воспаления.

На рис.1, 2 приведены сцинтиграммы спонтанной хемилюминесценции МК и полиморфно-ядерных лейкоцитов больного с распространенной гнойной деструкцией легких. Повторный забор крови у этого больного был сделан за несколько часов до летального исхода. Кривая спонтанной хемилюминесценции фагоцитов в этот период свидетельствует об интенсивном сбросе АФК клетками без воздействия активаторов. Контактной активации было достаточно, если не для классического пика окислительного взрыва, то для полного "выгорания" клеток. Все подобные наблюдения сопровождали крайнюю степень тяжести больных.

Мы трактуем запуск механизмов индукции оксидантного взрыва в мононуклеарных и полиморфно-ядерных фагоцитах в ответ на контактную активацию (контакт клетки с чужеродной поверхностью *in vitro* и "поврежденным" эндотелием *in vivo*), как важный элемент патогенеза гнойного воспаления. Можно полагать, что, если окислительный стресс в фагоцитах происходит в сосудистом русле, то после выбора буферной емкости антиоксидантов фатальный исход становится неизбежным. Сброс прооксидантов фагоцитами в кровотоке вследствие инактивации ингибиторов протеиназ может способствовать запуску и лавинообразной активации ДВС-синдрома.

Изменения гемостаза, характерные для ДВС-синдрома, выявлены нами у всех больных острыми аб-

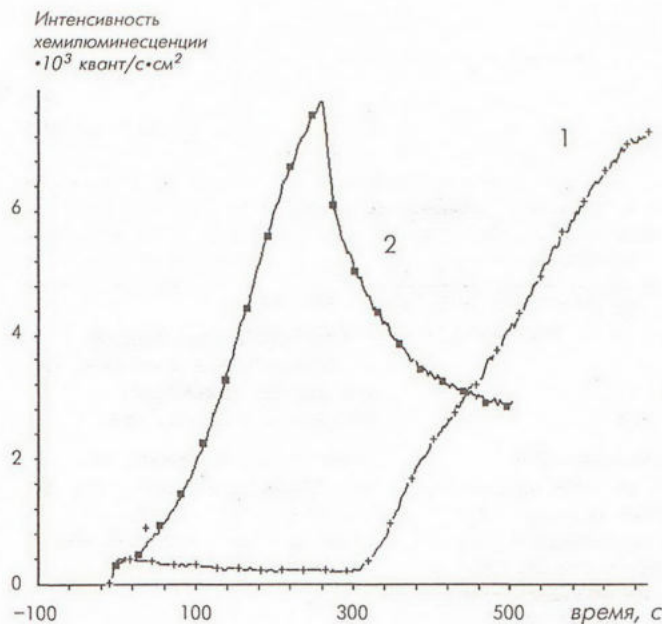


Рис.1. Хемилюминесценция полиморфно-ядерных лейкоцитов крови больного В., индуцированная люминолом.

Здесь и на рис.2: 1 — хемилюминесценция полиморфно-ядерных лейкоцитов крови за 14 дней до летального исхода, 2 — хемилюминесценция полиморфно-ядерных лейкоцитов крови в день летального исхода.

сцессами и гангреной легких [6]. Так как больные и основной группы, и группы сравнения получали адекватную терапию с применением криоплазма — антиферментного комплекса, геморрагических проявлений этого синдрома мы не наблюдали. Известно, что клеточная медиация воспаления осуществляется во взаимодействии с плазменными медиаторными системами. В связи с этим представляет интерес способность мононуклеарных фагоцитов к экспрессии и активатора плазминогена, и полного аналога тканевого тромбопластина. Лишь у одного больного МК сразу после выделения обладали свойствами аналогичными МК здоровых лиц, т.е. удлиняли время свертывания, во всех остальных случаях они обладали прокоагулянтной активностью. Реакция МК больных в ответ на стимуляцию однотипна — время свертывания укорачивалось и составило $82,9 \pm 5,8$ с. Стимуляция АМ больных в отличие от МК этих же лиц давала разнонаправленные изменения свойств клеток. Их прокоагулянтная активность могла как возрастать, так и уменьшаться. Зависимость направленности этих изменений от активности воспалительного процесса в легком не найдена. Судя по результатам данных исследований, МК даже на фоне тяжелой эндотоксемии никогда не реализуют свой прокоагулянтный потенциал полностью. АМ больных не могут быть стимулированы путем трансбронхиального введения активаторов без предварительной оценки типа их ответной реакции.

Побочные эффекты, включая жизнеопасные, на парентеральное введение стрептокиназы, протидиозана, хорошо известны. Возможно, что эти реакции в определенной мере связаны с воздействием данных активаторов бактериального происхождения на МК.

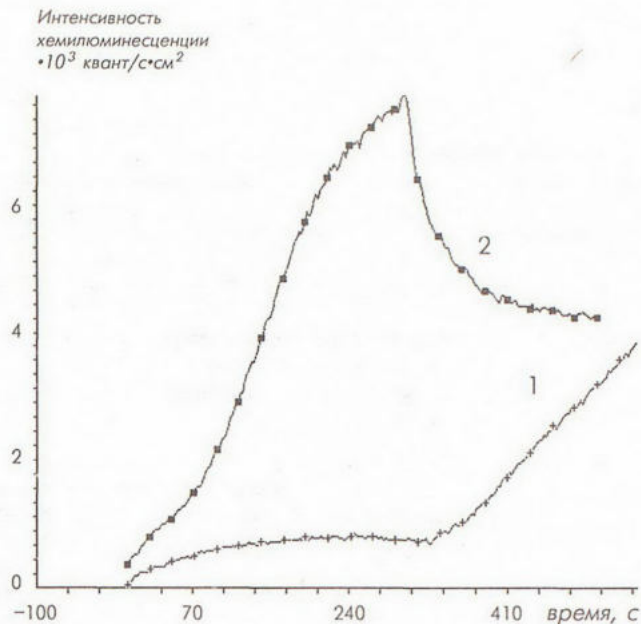


Рис.2. Хемилюминесценция моноцитов крови больного В., индуцированная люминолом.

В связи с этим риск их парентерального введения также не оправдан.

Мы рассматриваем прокоагулянтную активность АМ у больных острым абсцессом легких в фазу высокой активности воспалительного процесса как положительное свойство. Фибринизация зоны перифокального воспаления предотвращает генерализацию инфекции, уменьшает эндотоксемию. Поскольку, во-первых, увеличение числа АМ по отношению к НГ всегда сопровождается уменьшением активности гнойного воспаления, во-вторых, стимуляция моноцитов всегда придает им прокоагулянтные, т.е. "макрофагальные" свойства, мы сочли это достаточным основанием для трансбронхиального введения экстракорпорально стимулированных аутологических МК в пораженные сегменты легкого и полость абсцесса.

Эта процедура была выполнена у 11 больных. Моноциты выделяли из 400–600 мл крови во время плазмафереза. Лейкотромбоцитарный слой служил источником МК. Все полученные и экстракорпорально стимулированные аутологичные МК возвращались одновременно через катетер в пораженные сегменты легкого. Манипуляция выполнялась повторно 2–3 раза с интервалом от 5 до 12 дней.

Если базальная протеолитическая активность фагоцитов лаважной жидкости была низкой, индуцированная — незначительно отличалась от базальной, а прокоагулянтная и кислородзависимая активность клеток возрастала в ответ на воздействие активатора, выполнялась технически более простая процедура введения активатора непосредственно в пораженные сегменты легкого.

Разработанная нами технология выбора метода стимуляции фагоцитов или использования ингибиторов их функциональной активности, представлена в табл.4.

Летальность в основной группе была равна 0,8%, в группе сравнения — 4,8% ($p < 0,05$). Эффективность

Применение активаторов и ингибиторов функциональной активности фагоцитов у больных острыми абсцессами и гангрой легких

Активность процесса	Ингибиторы	Применение активаторов	
		интракорпорально	экстракорпорально
Высокая	Высокая протеолитическая активность фагоцитов и супернатанта лаважной жидкости	—	Рост кислородзависимой и прокоагулянтной активности моноцитов крови после воздействия активатора
Умеренная	Параллельный рост протеолитической активности фагоцитов и супернатанта лаважной жидкости при воздействии активаторов	Рост прокоагулянтной и кислородзависимой активности альвеолярных макрофагов. Рост прокоагулянтной и кислородзависимой активности фагоцитов, без параллельного роста протеолитической активности супернатанта	Низкая протеолитическая и кислородзависимая активность легочных макрофагов, резистентная к воздействию активаторов
Низкая	—		

консервативной терапии определяет возможность дальнейшего радикального излечения больных хирургическим путем. В основной группе оперировано 40,5%, а в группе сравнения — 25,8% больных. Ограниченные резекции легких из 49 оперированных больных основной группы удалось выполнить у 36, в группе сравнения — у 18 больных из 38. Пневмонэктомия выполнена в основной группе у 13 больных, в группе сравнения — у 18. Различные послеоперационные осложнения возникли в основной группе в 10,2%, а в группе сравнения — в 44,7%. После выписки из стационара в сроки от 6 мес до 3 лет хронизация процесса с периодическими обострениями заболевания произошла у 6 (5,0%) больных основной группы и у 16 (12,2%) группы сравнения ($p < 0,05$). Умерли в эти сроки 5 (3,8%) больных группы сравнения, в основной группе умерших не было. Таким образом, коррекция функций фагоцитов с предварительной оценкой их исходного состояния может быть

методом повышения эффективности лечения больных острыми абсцессами и гангрой легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виггинс Д. Бронхоальвеолярный лаваж. Методика и применение. Пульмонология 1993; 2: 43–46.
2. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. 2-е изд. Н. Новгород: Мед. книга; 1998.
3. Маянский Д.Н., Сидорова Л.Д., Цырендоржиев Д.Д. и др. Бюл. Сиб. отд-ния АМН СССР 1986; 6: 42–46.
4. Оглоблина О.Г. Биохимические механизмы участия нейтрофилов в реакциях острого воспаления (обзор). Вopr. мед. химии 1988; 34 (5): 2–9.
5. Тамарин И.В. Определение продукции моноцитами тканевого тромбопластина в норме и при гнойно-септических процессах. Лаб. дело 1988; 2: 12–16.
6. Шойхет Я.Н., Баркаган З.С., Роцев И.П. Комплексное лечение инфекционных деструктивных заболеваний легких с применением криоплазменно-антиферментной терапии. Грудная хир. 1986; 5: 44–46.

Поступила 23.04.01