

Возможности повышения эффективности терапии гнойной хирургической инфекции

Г.В. БУЛЫГИН^{1,2}, Н.И. КАМЗАЛAKOVA^{1,2}, Ю.Р. СОЛОНЧУК²

Possibilities of enhancing the efficiency of therapy for purulent surgical infection

G.V. BULYGIN, N.I. KAMZALAKOVA, YU.R. SOLONCHUK

¹Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; ²Краевая клиническая больница, Красноярск

Ключевые слова: гнойная хирургическая инфекция, лечение, глутоксим.

Key words: purulent surgical infection, treatment, glutoxim

В последнее десятилетие гнойные хирургические инфекции вновь стали одной из актуальных проблем хирургии. Увеличение числа хронических форм и рецидивов гнойной хирургической инфекции при лечении антибиотиками не связано только с их недостаточным бактерицидным действием. Побочным результатом антибиотикотерапии (успешной или нет по критерию бактерицидности) является негативное воздействие на внутренние системы защиты организма, включая клеточные эффекторы иммунной системы, их функциональную активность. В связи с этим значительно участились случаи перехода острых форм в хронические и рецидивов гнойной хирургической инфекции.

Возможности иммунной системы пациента являются одним из важнейших условий успеха лечения инфекционно-воспалительного процесса. Негативные изменения функциональной активности клеточных и гуморальных эффекторов иммунной системы диктуют необходимость использования средств иммуноориентированной терапии.

Фармакологическая активность препарата глутоксим при сочетанном применении с антибиотиками в лечении гнойной хирургической инфекции, как средства модуляции активности иммуноцитов, изучена в настоящий момент относительно избирательно.

К примеру, глутоксим является средством выбора в повышении эффективности действия антибиотиков, используемых в лечении туберкулеза, т.е. хронического инфекционного процесса, успех тера-

пии которого зависит от адекватной активности иммунокомпетентных клеток [3, 4]. Возможности иммуноцитов в распознавании возбудителя и формировании иммунного ответа в числе прочего определяются внутриклеточным метаболизмом, индикаторами состояния которого являются уровень активности ключевых ферментов процессов освобождения энергии, липидный спектр и состояние клеточных мембран [1]. В этой связи уровень активности ключевых ферментов реакций биоэнергетики, липидный спектр и состояние клеточных мембран могут служить одними из объективных критериев действия препарата глутоксим на иммуноциты, его способности повышать эффективность антибактериальной терапии.

Цель исследования — изучение возможности повышения эффективности лечения больных гнойной хирургической инфекцией при включении в комплексную, в том числе антибактериальную, терапию препарата глутоксим.

Материал и методы

Обследованы 88 больных (54 — с гнойным перитонитом и 34 — с абсцессом легкого), получавших соответствующее лечение. Больным перитонитом (токсическая стадия, 24—72 ч от начала заболевания) выполнялись: оперативные вмешательства (лапаротомия или релапаротомия, ревизия, санация, дренирование брюшной полости, ликвидация очагов гнойной инфекции); назначались антибактериальные препараты в сочетаниях, обеспечивающих широкий спектр бактерицидного действия (комбинация цефалоспоринов третьего поколения с аминогликозидами и препаратами, действующими на облигатные анаэробы; с учетом антибиотикочув-

© Коллектив авторов, 2010

© Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2010
Khirurgiia (Mosk) 2010; 5: 65

ствительности микроорганизмов, из очага воспаления производилась смена препаратов, назначенных в районных больницах; деэскалационная терапия гнойной инфекции включала использование тиенама); осуществлялась стабилизация гемодинамических показателей (допамин внутривенно); по данным газового состава крови, корректировались функции внешнего дыхания и состав вдыхаемой газовой смеси, большинству больных назначалась гипербарическая оксигенация; проводились антистрессовые мероприятия (ганглиолитики, центральные α_1 -адреномиметики, нейропептиды и H_2 -блокаторы); при питании больных использовались парентеральные препараты (аминосол, аминоклазаль, инфезол, липофундин) в сочетании с зондовыми смесями (нутризон); восстановление моторики кишечника стимулировалось медикаментозно (метоклопрамид, убретид) и рефлекторно (гипертонические клизмы).

Пациентам 2-й группы был поставлен диагноз: абсцесс легкого, осложненный прорывом в плевральную полость, эмпиемой плевры. Давность заболевания до поступления в Краевую клиническую больницу составляла 25,5 дня. 21,2% из них поступили с уже дренированной в районной больнице плевральной полостью. Основным методом верификации диагноза абсцесса легкого являлось определение очага деструкции легких при рентгенографии грудной клетки в двух проекциях. У пациентов, проходивших обследование до вскрытия абсцесса, наблюдался участок затемнения легочной ткани с нечеткими краями; на рентгенограмме после вскрытия абсцесса определялась полость (или их множество) с уровнем жидкости или без содержимого; в случаях с недренированной эмпиемой имел место уровень жидкости в плевральной полости. При фибробронхоскопии у всех больных отмечался слабый двусторонний диффузный эндобронхит, в некоторых случаях — с признаками атрофии. По результатам бактериологического исследования, в период острого воспалительного процесса в половине случаев встречалась моноинфекция, в остальных — высевалась сочетанная инфекция в виде двух и более микроорганизмов. В большинстве посевов встречался гемолитический стрептококк, часто сочетаясь с клебсиеллой. Все больные получали стандартный комплекс лечебных мероприятий, включавший: адекватную хирургическую санацию гнойных очагов (дренаж по Бюлау); детоксикационную терапию, объем и характер которой определялись выраженностью волевых расстройств и интоксикации; антибактериальную терапию; проводились ингаляции антисептиков, протеолитических ферментов, бронхолитиков; физиотерапевтическое лечение в виде электрофореза грудной клетки с антибиотиком, УФО грудной клетки, массажа. Антибактериальная терапия начиналась с эмпирической

схемы антибиотиками широкого спектра действия с одновременным назначением антимикробных лекарственных средств из группы метронидазола. После бактериологического исследования препараты при необходимости менялись с учетом чувствительности выделенных микроорганизмов.

Больным обеих групп с гнойной хирургической инфекцией, имеющим клинические признаки иммунодефицита, назначалась иммунокорректирующая терапия с учетом структурных и функциональных нарушений в иммунном статусе. В соответствии с результатами исследований субклеточных параметров лимфоцитов, описание которых приводится ниже, в качестве наиболее приемлемой при указанной патологии была избрана метаболическая иммунокоррекция.

При поступлении в стационар проводилось обследование больных, включающее и оценку параметров иммунного статуса. Фенотип лимфоцитов идентифицировали методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител («Мед-БиоСпектр», Москва) к CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-цитотоксические/супрессоры), CD19 (В-лимфоциты). Концентрация сывороточных иммуноглобулинов А, М и G определялась методом иммунопреципитации в агаровом геле [10], а выявление циркулирующих иммунных комплексов — после инкубации с раствором ПЭГ-6000 с учетом результатов на фотоэлектроколориметре при длине волны 315 нм [11].

Оценка интенсивности и направленности метаболических процессов в лимфоцитах, выделенных из периферической крови больных на градиенте плотности фиколл-верографина (1,077 г/мл), проводилась по активности в клетках ферментов, определяемых методом биoluminesценции с бактериальной люциферазой [7]. Для исследования избраны ферменты, катализирующие реакции основных метаболических путей. Состояние гликолиза и ассоциированных с ним реакций оценивалось по активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), заимствующей из липидного обмена субстраты для гликолиза, а также глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), которая удаляет из этого метаболического пути глюкозо-6-фосфат и переводит субстрат на пентозофосфатный путь. Функциональные возможности цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) характеризовались активностью НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ), малатдегидрогеназ (НАДМДГ и НАДФМДГ) и глутаматдегидрогеназ (НАДГДГ, НАДФГДГ), последние из которых пополняют субстратный пул цикла α -кетоглутаратом за счет преобразования субстрата аминокислотного обмена глутамата.

Липидный спектр лимфоцитов больных, определяемый методом тонкослойной хроматографии с

экстракцией по J. Folch и соавт. [9], изучался с определением процентных показателей содержания в них основных структурных компонентов мембран — фосфолипидов и холестерина (ФЛ и ХОЛ), а также метаболитов липидного обмена — свободных жирных кислот, триацилглицеридов и эфиров холестерина (СЖК, ТАГ, ЭХ). Параметры ХОЛ/ФЛ и СЖК/ТАГ отражали соответственно проницаемость, микровязкость мембран и соотношение процессов липолиз—липогенез. Также определялись фракции фосфолипидов: лизофосфолипиды (ЛФЛ), свидетельствующие об интенсивности реакций перекисного окисления в клетках, трудноокисляемые фосфолипиды сфингомиелин и фосфатидилхолин (СФМ и ФХ) и легкоокисляемые фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол и фосфатидилэтанолламин (ФС, ФИ, ФЭА). Кроме того, проводилось изучение жирнокислотного состава лимфоцитов на газофазном жидком хроматографе Хром-5 (Чехия) с плазменно-ионизационным детектором, при проведении которого применялась стеклянная колонка, заполненная жидкой фазой — диэтиленгликольсукцинатом на хромосорбе DMCS.

Результаты и обсуждение

Обследование 54 больных разлитым гнойным перитонитом со сроком развития заболевания 24—72 ч (токсическая стадия перитонита) в Гнойно-септическом центре Краевой клинической больницы показало наличие у них иммунодепрессии, тяжесть которой коррелировала с тяжестью патологического процесса. Иммунодепрессия проявлялась лейкоцитозом ($p < 0,001$) в сочетании с лимфопенией ($p < 0,001$), Т-иммунодефицитом II—III степени тяжести [6]. Отсутствие адекватной реакции гуморального звена иммунной системы на бактериальную агрессию подтверждалось не отличающимися от нормального уровня концентрациями иммуноглобулинов А и М, низким содержанием в сыворотке крови IgG ($p < 0,01$). Параметры фагоцитоза были изменены неоднозначно, поэтому в дальнейшем они не анализируются.

Метаболические изменения в лимфоцитах больных свидетельствовали о том, что энергопродуцирующие процессы в них не сбалансированы. Это проявлялось в уменьшении активности начальных реакций ЦТК (достоверно ниже, чем у здоровых, определялась активность ферментов НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ), усилением использования в нем аминокислотных субстратов (выше активность НАДФГДГ и НАДГДГ).

Изменения внутриклеточного метаболизма лимфоцитов ассоциировались с перестройками их липидного спектра, происходящими с целью повышения устойчивости клеток к деструктивным реакциям перекисного окисления и липолиза, активация

которых подтверждалась повышением в них доли ЛФЛ ($p < 0,001$) и увеличением показателя СЖК/ТАГ ($p < 0,01$). Эти перестройки проявлялись накоплением в мембранных структурах ХОЛ ($p < 0,05$), трудноокисляемых липидов СФМ ($p < 0,01$) и ФХ ($p < 0,05$), что сочеталось с увеличением содержания пальмитиновой кислоты ($p < 0,01$), которая повышает резистентность клеток к процессам перекисного окисления, осмотическую стабильность и потенциал пробы клеточной мембраны [12].

Перечисленные особенности липидных параметров клеток отражали наличие у них клеточных мембран с повышенной микровязкостью и сниженной проницаемостью. Такие изменения характеристик мембран не безразличны для жизнедеятельности лимфоцитов, так как снижают их функциональные возможности посредством ограничения объема поступающих в них субстратов и нарушений работы их рецепторного аппарата.

Структурно-метаболические особенности лимфоцитов больных, установленные в исследовании, явились обоснованием для применения в их лечении метаболических иммунокорректоров. С целью определения препарата, наиболее оптимального для коррекции функционального состояния лимфоцитов больного, нами были использованы так называемые нагрузочные тесты [5]. Для их проведения к суспензии клеток, выделенных из периферической крови, *in vitro* добавлялась терапевтическая (в перерасчете на содержание в сыворотке крови больного) концентрация лекарственного препарата: имунофана, реамберина, глутоксима, пирасетама или полиоксидония. Затем, после инкубации (37°C, 60 мин), сравнивались показатели активности ферментов в опытных и контрольной (без препарата) пробах и, по разработанной формуле, определялся тот препарат, ответ на который был наиболее выражен с точки зрения ожидаемых перестроек внутриклеточного метаболизма. Анализ полученных результатов позволил разработать метод индивидуального подбора иммунокорректирующих средств, подтвержденный патентом на изобретение (№2243563 РФ от 27.12.04; МПК 7 G01N33/48).

В результате исследования в качестве иммунокорректора, наиболее приемлемого для большей части больных (47 из 54 обследованных), был определен глутоксим — аналог окисленного глутатиона, гексапептид с химической формулой (бис-(гамма-L-глутамил)—цистеинил—бис-глицин динатриевая соль. Эта оценка основывалась на способности препарата вызывать *in vitro* изменения метаболизма, способствующие повышению функциональных возможностей лимфоцитов. Например, у пациентов с заболеванием средней степени тяжести по Мангеймскому индексу перитонита [8] отмечался следующий метаболический ответ. Достоверно, по сравнению с исходными значениями (до инкубации),

повышалась активность НАД- и НАДФ-изоцитратов ($p < 0,05$ для обоих показателей), катализирующих реакции начального этапа ЦТК, и фермента заключительного его этапа НАДМДГ ($p < 0,001$), а также фермента гликолиза ЛДГ ($p < 0,05$), что отражало способность глутоксима повышать *in vitro* интенсивность энергопродуцирующих процессов гликолиза и ЦТК в лимфоцитах. Кроме того, в результате инкубации клеток с этим препаратом происходило в 3,5 раза более интенсивная мобилизация субстратов из аминокислотного обмена в ЦТК через реакции, контролируемые ферментами НАДГДГ ($p < 0,01$) и НАДФГДГ ($p < 0,01$). В то же время отмечалось повышение активности Г6ФДГ ($p < 0,05$), что свидетельствовало об активации пентозофосфатного пути, от эффективности работы которого зависят процессы синтеза и клеточной пролиферации.

Результаты нагрузочных тестов с глутоксимом, упоминавшихся выше, позволяли положительно оценить перспективу использования этого препарата в клинической практике. Он был включен в комплекс лечебных мероприятий больным перитонитом и назначался по 10—20 мг внутримышечно ежедневно в течение 7—10 дней. Контрольное исследование ферментных показателей, производившееся через 2 нед, показало наличие изменений метаболических процессов в лимфоцитах периферической крови больных, идентичных тем, которые регистрировались в их клетках после инкубации с препаратом *in vitro*. Несмотря на то что выраженность этих изменений была достаточно индивидуальной, общие черты перестроек метаболизма после иммунокоррекции глутоксином *in vivo* соответствовали тем, которые регистрировались после инкубации клеток больных с препаратом *in vitro*. На более высоком по сравнению с периодом до иммунокоррекции уровне определялась активность ферментов энергопродуцирующих реакций гликолиза и ЦТК, а обеспечение последнего субстратами осуществлялось в том числе и за счет сохраняющегося притока их из аминокислотного обмена. Выше была и активность пентозофосфатного пути, что предполагало более высокие способности лимфоцитов к пролиферации и митозу.

Иммунологические показатели больных разлитым гнойным перитонитом после проведения курса иммунокоррекции глутоксимом отражали тенденцию к восстановлению функциональных возможностей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы. В периферической крови больных отмечалось уменьшение числа лейкоцитов ($p < 0,1$), которое сочеталось с увеличением количества лимфоцитов ($p < 0,05$). Показатели клеточного звена иммунитета свидетельствовали о существенной его активации, снижении тяжести Т-иммунодефицита, больше определялось CD3- и CD4-клеток ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно). Повышался и уровень гуморальной защиты организма больных за счет увеличения

в сыворотке концентрации IgA ($p < 0,05$), IgM ($p < 0,01$) и IgG ($p < 0,05$).

Применение иммунокоррекции привело к изменению хирургической тактики лечения больных перитонитом, уменьшению числа релапаротомий от $4,23 \pm 0,44$ до $2,71 \pm 0,41$ ($p < 0,05$), которые производились для купирования перитонита и ликвидации его осложнений (стрессовых перфораций тонкого кишечника, несостоятельности кишечных анастомозов). Кроме того, зарегистрированы снижение летальности среди этих пациентов от 31,25 до 14,29% и сроков их пребывания в стационаре от $30,94 \pm 2,73$ до $21,20 \pm 2,34$ сут ($p < 0,05$).

Вторая группа пациентов (34), наблюдавшихся нами до и после иммунокоррекции, осуществляемой глутоксином с диагнозом: абсцесс легкого, осложненный прорывом в плевральную полость, эмпиемой плевры. Давность заболевания до поступления в стационар в среднем составляла 25 дней; 21,2% больных поступили в отделение с уже дренированной в районной больнице плевральной полостью. Обследование, проведенное при поступлении в стационар, показало наличие у них изменений лабораторных параметров, подтверждающих инфекционно-воспалительный процесс (см. таблицу). У больных определялось уменьшение уровня гемоглобина ($p < 0,001$) и увеличение количества лейкоцитов ($p < 0,001$), уменьшение относительного и абсолютного количества лимфоцитов ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). В иммунограмме регистрировался дисбаланс в работе клеточного и гуморального звеньев системы. Функция Т-звена была снижена за счет уменьшения CD3- и CD4-лимфоцитов ($p < 0,001$ для обоих показателей) и CD3/CD4 ($p < 0,001$). Но, в отличие от состояния иммунной системы больных перитонитом, это сочеталось с активацией гуморального звена, которая проявлялась увеличением концентрации IgM ($p < 0,001$) и IgG ($p < 0,001$).

Метаболические параметры лимфоцитов больных абсцессом легкого были подобны отмечавшимся при перитоните и свидетельствовали о снижении активности реакций начального этапа ЦТК, повышенном поступлении в цикл субстратов аминокислотного обмена посредством реакции глутамат— α -кетоглутарат и последующем интенсивном удалении из него малата за счет реакции, контролируемой ферментом НАДФМДГ (см. таблицу).

Учитывая наличие у них иммунодефицита, больные нуждались в иммунокорректирующей терапии, и было принято решение о применении метаболической иммунокоррекции. Пациентам назначался глутоксим — по 10 мг в сутки внутримышечно (всего 7—10 инъекций).

Через 2 нед проводилось контрольное обследование больных, в результате которого была зарегистрирована положительная динамика практически

Таблица. Показатели иммунограммы и активности ферментов в лимфоцитах (мкЕ/1000 клеток) больных абсцессом легкого при поступлении в стационар и после проведения иммунокоррекции ($M \pm m$)

Показатель	Контроль ($n=44$)	Абсцесс легкого ($n=34$)	
		поступление в стационар	после иммунокоррекции
	1	2	3
Показатели крови и иммунограммы			
Нв, г/л	127,93±1,12	97,31±2,54 $p_1 < 0,001$	114,75±1,59 $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$
Лейкоциты, мкл	5429,55±87,51	12140,38±637,75 $p_1 < 0,001$	6450,00±232,43 $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$
Лимфоциты, %	30,59±0,69	11,87±0,60 $p_1 < 0,001$	30,54±1,08 $p_2 < 0,001$
Лимфоциты, мкл	1646,25±32,66	1362,85±78,57 $p_1 < 0,01$	1893,77±62,85 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,001$
CD3, %	59,43±1,23	45,44±1,89 $p_1 < 0,001$	53,10±1,55 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$
CD3, мкл	967,25±17,57	603,01±43,33 $p_1 < 0,001$	986,71±35,22 $p_2 < 0,001$
CD4, %	37,36±1,02	23,38±1,33 $p_1 < 0,001$	32,29±1,00 $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$
CD8, %	28,25±0,60	29,29±1,58	29,90±0,78
CD4/CD8	1,35±0,05	0,84±0,04 $p_1 < 0,001$	1,10±0,03 $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$
CD19, %	12,84±0,34	15,79±0,68 $p_1 < 0,001$	13,27±0,39 $p_2 < 0,01$
CD19, мкл	209,25±5,22	204,34±13,40	248,65±9,49 $p_1 < 0,001; p_2 < 0,01$
IgA, г/л	3,14±0,09	3,32±0,18	3,12±0,12
IgM, г/л	1,13±0,05	1,43±0,06 $p_1 < 0,001$	1,23±0,05 $p_2 < 0,01$
IgG, г/л	13,89±0,20	16,73±0,58 $p_1 < 0,001$	13,80±0,50 $p_2 < 0,001$
Показатели метаболические			
Г6ФДГ	2,57±0,21	1,53±0,16 $p_1 < 0,001$	2,66±0,19 $p_2 < 0,05$
Г3ФДГ	0,92±0,06	2,52±0,24 $p_1 < 0,001$	0,69±0,05 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,001$
ЛДГ	1,12±0,08	2,94±0,31 $p_1 < 0,001$	1,33±0,08 $p_2 < 0,01$
НАДИЦДГ	2,03±0,25	1,48±0,11 $p_1 < 0,05$	1,88±0,15 $p_2 < 0,05$
НАДФИЦДГ	29,04±1,09	23,76±1,69 $p_1 < 0,01$	54,80±2,96 $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$
НАДГДГ	1,59±0,18	3,08±0,28 $p_1 < 0,001$	1,75±0,16 $p_2 < 0,05$
НАДФГДГ	0,13±0,01	0,39±0,04 $p_1 < 0,001$	0,17±0,01 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$
НАДМДГ	21,25±1,21	6,39±0,48 $p_1 < 0,001$	38,31±2,78 $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$
НАДФМДГ	0,52±0,04	2,65±0,31 $p_1 < 0,001$	1,22±0,11 $p_1 < 0,001; p_2 < 0,01$

Примечание. p_1, p_2 — достоверность различий с показателем соответствующего столбца таблицы.

всех показателей периферической крови, иммунограммы и активности внутриклеточных ферментов. У больных уменьшалась выраженность анемии и лейкоцитоз, увеличивалось количество лимфоцитов в крови. Большинство показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета после лечения, включающего иммунокоррекцию, достоверно не

отличались от уровня показателей контрольной группы (см. таблицу).

По нашему мнению, тенденция к нормализации показателей иммунной системы была обусловлена воздействием на нее метаболической иммунокоррекции глутоксимом, подтверждением чему могут служить внутриклеточные изменения в лимфоци-

тах, отмеченные у больных в этот срок. Перестройки процессов обмена в клетках затрагивали большинство его реакций. В них проявлялась тенденция к восстановлению параметров метаболизма до уровня, свойственного лимфоцитам здорового человека.

Во-первых, потребление субстратов аминокислотного обмена в цикле трикарбонных кислот уменьшалось — нормализовалась активность НАДГДГ, однако сохранялся повышенный показатель НАДФГДГ ($p < 0,001$).

Во-вторых, несмотря на то что объем дополнительных субстратов для ЦТК уменьшался, на его заключительном этапе регистрировалось повышение активности НАДМДГ ($p < 0,001$), которое демонстрировало не только более высокий уровень синтеза АТФ на самом продуктивном этапе цикла, но и сохранение в нем большего объема субстратов. Последнее обстоятельство подтверждается повышением в лимфоцитах активности фермента, функционирующего на начальном этапе цикла — НАДИЦДГ ($p < 0,05$). Наличие изменений внутриклеточного метаболизма, характерных для сохраняющегося состояния функционального напряжения клеток, подтверждается и повышенной (но достоверно более низкой, чем в начале заболевания; $p < 0,01$) активностью НАДФМДГ ($p < 0,001$), отвлекающего субстраты из ЦТК в липидный обмен.

В-третьих, необходимо отметить, что в результате иммунокоррекции происходила активация в лимфоцитах Г6ФДГ ($p < 0,05$). Это свидетельствует о повышении субстратного обеспечения пентозофосфатного пути метаболизма клеток и, соответственно, их более высокой пролиферативной активности, определяющей формирование иммунного ответа, что, по-видимому, и находило свое проявление в увеличении количества лимфоцитов в периферической крови больных.

Анализ результатов исследования иммунной системы и метаболизма лимфоцитов больных позволило сделать заключение о существовании метаболических механизмов формирования иммунодефицитных состояний при гнойной хирургической инфекции. Наиболее постоянными и типичными изменениями внутриклеточного обмена в лимфоцитах, которые при инфекционно-воспалительном процессе отражают повышенную нагрузку на иммунную систему, являются:

- резкое увеличение объема субстратов аминокислотного обмена, подающихся в ЦТК реакцией глутамат- α -кетоглутарат с целью компенсаторного повышения субстратного обеспечения цикла, сниженного на его начальных этапах;

- усиленное перемещение метаболитов из ЦТК на его заключительном этапе реакцией малатпируват и дальнейшее их перераспределение в липидный обмен по пути пируват-ацетил-КоА-липиды (преимущественно — на синтез холестерина). Это

ограничивает субстратное обеспечение начальных этапов цикла, что вызывает необходимость использования в нем метаболитов аминокислотного обмена для обеспечения энергетических потребностей лимфоцитов.

Указанные выше внутриклеточные перестройки, вероятно, являются проявлением универсального механизма приспособления лимфоцитов к условиям повышенной нагрузки на иммунную систему. Это подтверждается тем, что в общем виде данный механизм приспособления определялся нами не только при патологических процессах, но и при физиологических состояниях, характеризующихся повышением нагрузки на иммунную систему, например, при нормальной беременности или благоприятно протекающей адаптации здоровых людей к новым экологическим условиям. По-видимому, такую адаптивную реакцию можно считать наиболее целесообразной с точки зрения стремления иммунокомпетентных клеток (и системы в целом) к восстановлению своих функциональных возможностей при работе в условиях повышенной антигенной нагрузки [1].

Результаты изучения структурно-метаболических параметров лимфоцитов при гнойной хирургической инфекции позволяют утверждать, что с целью иммунокоррекции посредством восстановления функциональных возможностей этих клеток наиболее целесообразно применять препараты, способные влиять на внутриклеточный метаболизм, а выбор их осуществлять с учетом описанных выше механизмов приспособления иммунокомпетентных клеток к условиям функционального напряжения.

Как показала практика, наиболее эффективный путь коррекции внутриклеточных процессов, заключается в применении с этой целью препаратов с аминокислотным составом, в частности глутоксима. По-видимому, иммунокорректирующий эффект препарата обусловлен не только содержащимися в нем аминокислотами, но и в не меньшей степени — участием системы глутатиона в активном транспорте их в клетки [2]. Этот вариант метаболической иммунокоррекции осуществляет не «исправление», а поддержку филогенетически выработанных адаптивных перестроек внутриклеточного обмена лимфоцитов, которые характеризуются повышенным использованием аминокислот в реакциях энергопродукции, пусть это даже и частично ограничивает пластические и синтетические реакции метаболизма. Важно и то, что иммунокорректирующие свойства глутоксима проявляются при разных видах иммунодефицита как при изолированном поражении клеточного звена иммунной системы, так и при сочетанном поражении клеточного и гуморального звеньев.

Глутоксим применяется в Гнойно-септическом центре Красноярской краевой клинической боль-

ницы и назначается ежегодно 90—100 больным перитонитом, сепсисом, абсцессом легкого, панкреонекрозом.

Внедрение глутоксима в практику работы Краевого центра клинической иммунологии и Гнойно-септического центра позволило повысить эффективность терапии, уменьшить летальность среди больных различными видами гнойной хирургиче-

ской инфекции. Показатель летальности при лечении больных с этой патологией в палатах интенсивной терапии, когда иммуностимуляция осуществлялась без применения средств метаболической иммунокоррекции, составлял 24,1%. Применение же глутоксима в качестве метаболического иммунокорректора существенно уменьшило показатель летальности — до 15,5% в 2007 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И., Андрейчиков А.В. Метаболические основы регуляции иммунного ответа. Новосибирск: СО РАМН 1999;346.
2. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. Екатеринбург: Уральский рабочий 1994;384.
3. Куничан А.Д., Соколова Г.Б., Сеницын М.В. и др. Влияние глутоксима на рост лекарственно-резистентных микобактерий туберкулеза и на активность основных противотуберкулезных препаратов в культуре легочной ткани. Большой целевой журнал о туберкулезе 2002;15:22—24.
4. Можонкина Г.Н., Елистратова Н.А., Михайлова Л.П. и др. Влияние глутоксима на формирование и течение туберкулезного воспаления у экспериментальных животных. Цитокины и воспаление 2002;1:4:47—51.
5. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. М: Медицина 1990;280.
6. Земсков А.М., Земсков В.М., Лоншаков Ю.И. и др. Оценка вторичной иммунологической недостаточности и эффективности иммунокорректирующей терапии по степени выраженности Т-иммунодефицита. Иммунология 1986;4:82—85.
7. Савченко А.А., Сунцова Л.Н. Высококчувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови человека биолюминесцентным методом. Лаб дело 1989;11:23—25.
8. Федоров В.Д., Гостищев В.К., Ермолов А.С. и др. Современные представления о классификации перитонита и системах оценки тяжести состояния больных. Хирургия 2000;4:58—62.
9. Folch J., Sloane-Stanley G. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. J Biol Chem 1957;226:1:497—509.
10. Manchini G., Carbonara A.O., Heremas J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radical immunodiffusion. Immunochemistry 1965;2:235—254.
11. Haskova V., Kaslik J., Richa J. et al. Simple method of circulating immune complex. Z Immun Forsch 1978;195:399—406.
12. Zavodnik I.B., Lapshina E.A., Palecz D. et al. The effects of palmitate on human erythrocyte membrane potential and osmotic stability. Scand J Clin Lab Invest 1996;5:401—407.