

Изобретение относится к области медицины, конкретно к интенсивной терапии, и может быть использовано для лечения больных с расстройствами иммунитета [7,8].

Заболевания и осложнения, развивающиеся на фоне нарушенного иммунитета являются одной из основных причин высокой летальности больных в критическом состоянии, когда нарушена или несостоятельна координация основных гомеостатических систем [5]. В условиях дезинтеграции функций, что характерно для критических состояний, рассчитывать на соответствующий эффект от применения иммуномодуляторов нецелесообразно [6].

Одним из методов, влияющих на восстановление естественных защитных свойств организма является метод экстракорпорального подключения донорской селезенки [1,2,3,4].

Однако этот способ иммунокоррекции при всех положительных моментах имеет определенные сложности при его выполнении. Весьма ограничены возможности его использования у больных с некорригируемой артериальной гипотонией, в ближайшем послеоперационном периоде, в связи с развитием кровотечения на фоне гепаринизации. Возможны осложнения в момент проведения самой операции, кровотечение из мест лигирования сосудов брыжейки селезенки, депонирование крови в селезенке, озноб, повышение температуры тела.

Указанные недостатки частично устраняются в способе [9], принятом в качестве прототипа. Лечение по способу-прототипу осуществляем в эксперименте следующим образом. Селезенку забирали от здорового животного, канюлировали артерию и вену, после чего производили отмывку сосудистого русла ксенооргана с использованием физиологического раствора. После этого селезенку перфузировали в замкнутом контуре 80-100 мл изотонического буферного раствора в течение 45-60 минут при температуре перфузата 36-37°C, оксигенации при давлении в 2-3 атм и коррекции кислотно-основного состояния, перфузата до нормальных величин трис-буфером. Скорость перфузии составляла 20-25 мл/мин. При этом поддерживали необходимые условия для нормальной жизнедеятельности селезенки, о чем свидетельствовала артерио-венозная разница по кислороду, равная 150±4,7 мм рт.ст. Все мероприятия по получению перфузата проводили в стерильных условиях. Полученный перфузат стандартизировали по количеству белка, оптимальное значение которого, как было установлено, составляет 5-6 мг/мл. Для осаждения незначительного количества клеточных элементов перфузат центрифугировали 5 мин при одной тысяче оборотов в 5 минут. При исследовании активного начала раствора, полученного при перфузии селезенки, выяснено, что таковыми являются белки с молекулярной массой в пределах 50.000-80.000 дальтон. Опытной группе мышей раствор в количестве 0,2-0,4 мл вводили в/в 6-8 раз каждые 2-3 дня.

Однако способ-прототип не всегда удовлетворяет поставленные задачи. Предложенная авторами методика довольно продолжительна, весь курс лечения занимает около 30 суток, что не всегда возможно у больных в критическом состоянии.

Эффективность метода значительно ниже, чем спленоперфузия крови, так как исключается непосредственный контакт клеток реципиента с клетками изолированной селезенки свиньи и образование специфических антител, морфологического субстрата иммунитета.

Кроме того, физиологический раствор не является антигеном, в отличие от плазмы больного.

Целью заявляемого способа является восстановление адекватного иммунного ответа (нормализация содержания лимфоцитов периферической крови, восстановления соотношения Т-хелперов/Т-супрессоров, нормализация содержания циркулирующих иммунных комплексов, уменьшения токсичности); сокращение сроков лечения; снижение количества осложнений, а также получение определенного экономического эффекта в результате уменьшения лекарственных средств, применяемых при лечении.

Указанная цель достигается тем, что предварительно у больного определяют соотношение Т-хелперов/Т-супрессоров; циркулирующие иммунные комплексы; индекс токсичности и при их величине; Т-хелперы/Т-супрессоры=4-4,5-условных единиц; циркулирующие иммунные комплексы более 160 мкг/мл; индексе токсичности 2-3 условные единицы; забирают плазму больного из расчета 6-8 мл/кг массы тела, выполняют перфузию ее через изолированную свиную селезенку в течение 60-80 минут со скоростью 24-28 мл/мин, затем перфузат вводят больному, повторяя указанную процедуру 2-3 раза через 2-3 суток.

Разработка заявляемого способа стала возможной, благодаря впервые установленному авторами следующему научному факту.

Пытаясь снизить летальность у больных при критических состояниях, сопровождающихся угнетением иммунной системы проводили исследование маркеров иммунитета и эндотоксикоза. Было замечено, что наиболее информативными для характеристики дезинтеграции функций при критических состояниях явились следующие показатели: соотношение Т-хелперов/Т-супрессоров; циркулирующие иммунные комплексы, индекс токсичности по парамецийному тесту.

Основанием для использования аутоплазмы в качестве основы для получения перфузата послужил факт образования специфических антител при контакте клеток реципиента с клетками изолированной селезенки свиньи (1).

Кроме того, было замечено, что при величинах коэффициента Т-хелперов/Т-супрессоров=4-4,5 условных единиц; циркулирующие иммунные комплексы более 160 мкг/мл; индексе токсичности 2-3 условных единицы метод аутоиммункоррекции наиболее показан, его эффективность выражается в восстановлении адекватного иммунного ответа, сокращении сроков лечения, снижении количества осложнений, получении определенного экономического эффекта на фоне уменьшения числа лекарственных средств, применяемых для лечения. Проведенные клинические испытания показали правильность представленных предложений, что явилось основанием для оформления материалов заявки.

Лечение больных при критических состояниях, сопровождающихся угнетением иммунной системы, по заявленному способу осуществляют следующим образом:

Селезенку свиньи забирают в асептических условиях от здорового животного по известной методике, канюлируют артерию и вену, отмывают сосудистое русло селезенки физиологическим раствором с гепарином. Транспортировку осуществляют в переносном холодильнике при T°+4°C не более 30 минут.

Из периферической или центральной вены производят забор крови больного в стерильные пакеты типа "Гемакон". Получают плазму в количестве 600-800 мл. Возмещают эксфузированную плазму солевыми растворами, в объеме соответствующем количеству изъятной крови.

Стерильный пакет, в котором находится селезенка, извлекают из холодильника, тщательно отмывают раствором гипохлорита натрия. Вторичное отмывание производят гепаринизированным физиологическим раствором при постоянной температуре +37°C до получения прозрачного перфузата. После этого изолированную селезенку перфузируют в замкнутом контуре 600-800 мл аутоплазмы в течение 60-80 мин, при температуре перфузата +37-38°C, со скоростью 24-28 мл/мин; затем перфузат вводят больному, повторяя процедуру 2-3 раза через 2-3 суток.

Указанную операцию производят при уровне соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры равном 4-4,5 условных единицы; индекс токсичности 2-3 условных единицы, повышении циркулирующих иммунных комплексов более 160 мкл/мл. Коррекцию осуществляли под контролем уровня Т-хелперов; Т-супрессоров, их соотношения, величины иммунных циркулирующих комплексов, индекса токсичности плазмы.

Обоснование выбранных параметров.

Изучение уровня циркулирующих иммунных комплексов, индекса токсичности плазмы, нарушение соотношения Т-хелперов/Т-супрессоров позволило выработать показания для выполнения предлагаемого способа аутоиммункоррекции. Количественные значения указанных показателей: Т-хелперы/Т-супрессоры равное 4-4,5 условных единицы; индекс токсичности 2-3 условных единицы, циркулирующие иммунные комплексы более 160 мкг/мл избраны таковыми и более, поскольку вне указанных границ иммунотоксикоз не отмечался. Достоверное снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов, индекса токсичности, нормализация соотношения Т-хелперов/Т-супрессоров позволило выбрать оптимальный режим выполнения способа лечения, а именно введение перфузата 2-3 раза через 2-3 суток.

В качестве примеров лечения, включающего способ аутоиммункоррекции приводим 2 наблюдения.

Больная Р., 72 лет (история болезни № 26995) доставлена в отделение интенсивной терапии и реанимации из областного кожно-венерологического диспансера с диагнозом: токсико-аллергический дерматит, синдром Лайелла-Стивенса-Джонсона.

Из анамнеза выяснено, что болеет около 5 дней, когда впервые появились зудящие высыпания в области коленных суставов. Самостоятельно смазывала пораженные участки неизвестной мазью. Через 2 дня от начала заболевания отмечалась тенденция к распространению сыпи. При поступлении - состояние тяжелое, температура тела 39°C. На коже ягодиц, бедер, голеней - полиморфная сыпь ярко-розового цвета с синюшным оттенком, имеются участки десквамации кожного эпителия, не вскрывшиеся пузыри, заполненные светло-геморрагической жидкостью. Тоны сердца приглушены, ритмичны. АД-130/70 мм рт.ст. Пульс 108 уд. в 1 мин. Имеется пастозность стоп. До лечения при лабораторном исследовании выявлено: циркулирующие иммунные комплексы 200 мкг/мл (контроль 40-160 мкг/мл) индекс токсичности 9 условных единиц (контроль 1,5±0,5 усл.ед.), коэффициент соотношения Т-хелперов/Т-супрессоров составил 32/5=6,4 усл.ед. (контроль 3±0,5 усл.ед.). В комплекс лечения был включен способ аутоиммункоррекции. Произвели забор селезенки свиньи в асептических условиях от здорового животного. Канюлировали артерию и вену, сосудистое русло селезенки отмыли физиологическим раствором с гепарином. Транспортировку осуществляли в переносном холодильнике при температуре +4°C не более 30 мин, Параллельно выполняли забор крови больной из периферической вены в стерильные пакеты, типа "Гемакон". Получили плазму в количестве 600 мл, что составило 6 мл/кг массы тела. Возмещение эксфузированной плазмы производили солевыми растворами в объеме, соответствующем количеству взятой крови.

Стерильный пакет, в котором находится селезенка, извлекли из холодильника, отмыли селезенку раствором гипохлорита натрия. Вторичное отмывание производили гепаринизированным физиологическим раствором при постоянной температуре +37°C до получения прозрачного перфузата. После этого изолированную селезенку перфузировали в замкнутом контуре 600 мл аутоплазмы в течение 60 мин при температуре перфузата 37° и скорости 24 мл/мин. Перфузат вводили больной в/в в течение 1,5 часов. Через 2-е суток аутоиммункоррекцию выполнили повторно по аналогичной методике. Коррекция осуществлялась под контролем лабораторных показателей. Циркулирующие иммунные комплексы после лечения составили 80 мкг/мл, индекс токсичности снизился до 5 условных единиц, приблизилось к норме соотношение Т-хелперов/Т-супрессоров 53/10 мкг/мл к концу лечения равнялось 5,3 условных единиц. Клинически отмечалось улучшение: нормализовалась температура, сыпь побледнела, уменьшилась отечность пораженных участков кожи. Спустя 15 дней больная выведена из крит. состояния. Переведена в соматическое отделение по месту жительства.

Больной Г., 20 лет (история болезни № 26655). Госпитализирован в отделение после поликлинического приема с диагнозом: бронхиальная астма, инфекционно-зависимая форма, легкой степени тяжести течения, в стадии обострения. Хронический обструктивный бронхит в стадии обострения. Затянувшийся приступ бронхиальной астмы. Из анамнеза выяснено, что с 13-летнего возраста страдает хроническим обструктивным бронхитом с бронхоспастическим компонентом. Последние два года приступы удушья участились. Обострения преимущественно в холодный период года - около 2-х раз. Последние сутки купировать приступы удушья в домашних условиях, традиционно используемыми средствами (астмопент, солутан, бронхолитин, эуфиллин) не удавалось. Направлен и госпитализирован в отделение реанимации.

В детстве страдал 2-сторонней пневмонией, частыми простудными заболеваниями. При поступлении - состояние средней степени тяжести. Положение в постели с возвышенным головным концом. Надлегкими - жесткое дыхание, свистящие хрипы на выдохе. Мокрота вязкая, скудная, зеленая. Одышка с затрудненным выдохом, частота дыхания до 30 в мин. АД-120/80 мм рт.ст. До лечения выявили: циркулирующие иммунные комплексы 160 мкг/мл (контроль 40-160 мкг/мл), индекс токсичности составил 6 условных единиц (контроль 1,5±0,5 усл.ед.), соотношение Т-хелперов/Т-супрессоров составило 39(-9)=4,3 условных единиц (контроль 3±0,5 условных единиц). Выявленные изменения явились показанием для включения в комплексное лечение способа аутоиммункоррекции.

Произвели забор селезенки свиньи от здорового животного в асептических условиях. Канюлировали артерию и вену, сосудистое русло селезенки отмыли физиологическим раствором с гепарином. Транспортировку осуществляли в переносном холодильнике при температуре +4°C не более 30 минут. Параллельно выполняли забор крови больного из периферической вены в стерильные пакеты типа "Гемакон". Получили плазму больного в количестве 800 мл, что составило 8 мл/кг массы. Возмещение эксфузированной плазмы выполняли солевыми растворами в объеме соответствующем количеству взятой крови. Стерильный пакет, в котором находится селезенка извлекали из холодильника, селезенку тщательно отмывали раствором гипохлорита натрия. Вторичное отмывание производили гепаринизированным физиологическим раствором при постоянной температуре 37°C до получения прозрачного перфузата.

После этого селезенку перфузировали в замкнутом контуре 800 мл аутоплазмы в течение 80 мин, при температуре перфузата 38 и скорости 28 мл/мин. Перфузат вводили больному в/в в течение 2 часов. Через 2 и 4 суток способ аутоиммункоррекции был проведен повторно по вышеописанной методике.

После лечения циркулирующие иммунные комплексы снизились до 90 мкг/мл; индекс токсичности составил 4,5 условных единицы, нормализовался коэффициент соотношения Т-хелперов/Т-супрессоров и составил 47%/15% = 3,1 условных единицы.

На фоне проведенного лечения состояние больного улучшилось, приступов удушья не отмечалось, свободно откашливает слизистую мокроту одышки при физической нагрузке нет.

Больной выведен из критического состояния. На 6-е сутки от момента поступления был выписан для амбулаторного лечения по месту жительства.

При использовании заявляемого способа достигается значительное сокращение сроков лечения (если лечение иммунодефекта по способу-прототипу требует около 30 суток, то по заявляемому способу этот период сокращается в 2-4 раза и составляет 12-14 суток). Благодаря своевременной коррекции иммунодефекта нормализуется адекватность иммунного ответа, о чем свидетельствует восстановление соотношения Т-хелперов/Т-супрессоров, нормализация или снижение содержания циркулирующих иммунных комплексов, уменьшение токсичности плазмы по индексу токсичности.

Включение в комплексное лечение метода аутоиммункоррекции позволило избежать многочисленных инфекционных осложнений. Заявляемый способ не требует дорогостоящих и дефицитных медикаментов и позволяет сократить на 40-50% количество лекарственных препаратов, используемых при традиционных методах лечения, что дает возможность получить определенный экономический эффект.

Предклинические испытания проведены у 12 больных на базе областного реанимационного центра.

Источники информации, принятые во внимание

1. Барта Имре. Селезенка (анатомия, физиология и клиника). Будапешт, 1976, 264 с.
2. Биогемосорбция путем экстракорпорального подключения донорской селезенки. ВНИИМИ, Обзорная информация, Сер. Хирургия, вып. 6, М., 1987.
3. Иммунокомпетентный орган - селезенка в послешоковом периоде и при повторном анафилактическом шоке. - Проблемы аллергии. Сборник научных трудов. Симферополь. Львов, 1988, с. 48-50.
4. Гольбер Л.М. Очерки физиологии и патофизиологии гепатолиенальной системы. М., Медицина, 1977, 204 с.
5. Ковалев И.Е., Полевая О.Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям. М., Наука, 1985, 302 с.
6. Новикова Р.И., Шано В.П., Тарно-польский А.М. и др. Иммунотоксикоз и сорбционная терапия при иммуноневрологических заболеваниях//Тез.докл. IV республиканской конференции "Сорбенты медицинского назначения и механизмы их лечебного действия. Донецк, 17-18 ноября 1988, С. 164-165.
7. Рябов Г.А. Критические состояния в хирургии. М., Медицина, 1979, 319 с.
8. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. М., Медицина, 1988, 288 с.
9. Авторское свидетельство СССР №1 1454471, кл. А 61 К 35/28, 30.01.89.