

Аккалиев Е.Н.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИММУНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПРИ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНЪЕКЦИОННЫХ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

E.N. Akkaliev

THE EVOLUTION OF THE IMMUNE SYSTEM IN APPLYING THE IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH PURULENT INFECTION SOFT TISSUE DEPENDENCE ON CHEMICALS IDUS

УДК: 616.615.71.007.535-07

Цель исследования: Разработка способа коррекции показателей иммунной системы, обеспечивающего снижение риска развития инфекционных осложнений у лиц с зависимостью от инъекционных ПАВ.

Обследованы 57 больных с зависимостью от инъекционных психоактивных веществ и развитием гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. В лечении использованы препарат системной энзим-терапии wobenzym в сочетании с внутривенным введением иммуномодулятора Хлорофиллипт.

Было зарегистрировано повышение уровня функциональных показателей иммунной системы, в том числе клеточного, фагоцитарного звеньев и нормализация содержания в крови иммунорегуляторных цитокинов.

Objective: Develop ways to correct the immune system to mitigate the risk of infectious complications in patients with dependence on the injection of surfactants.

A total of 57 patients with dependence on intravenous substance use and the development of inflammatory diseases of soft tissues. In the treatment of drug use systemic enzyme wobenzym in combination with intravenous immuno modulator Hlorofillipta.

It was reported increase in the functional parameters of the immune system, including cellular, phagocytic links and normalize the blood levels of immuno regulatory cytokines.

Наличие зависимости от психоактивных веществ, как показывают литературные данные, может оказывать неблагоприятное воздействие на частоту инфекций мягких тканей несколькими путями.

Наиболее очевидным является наличие неоднократного внесения инфекционного агента как в организм в целом, так и непосредственно в места инъекции при введении психоактивного вещества (ПАВ), нередкого в практике наркомании. Однако, сравнение частоты инфекций мягких тканей у лиц, зависимых от ПАВ и в других категориях людей, подвергающихся большому числу мелких травм [1,2], свидетельствует, что потребление инъекционных ПАВ гораздо чаще сопровождается развитием гнойной инфекции. Соответственно, объяснение большей частоты и тяжести гнойных заболеваний мягких тканей при зависимости от инъекционных ПАВ не может быть однозначно определено частотой и особенностями внесения в организм инфекционного агента.

Вторым наиболее часто определяемым компонентом, обуславливающим повышенную частоту развития инфекционных процессов у лиц с зависимостью от ПАВ, согласно данным большого числа исследований являются нарушения со стороны иммунной системы [3,4]. Известно, что при длительном и частом воздействии инфекционного агента на фоне подавления функции иммунной системы за

счет непосредственных или опосредованных угнетением нервной системы эффектов ПАВ возможно развитие сенсibilизации организма к нему или, напротив, снижения специфических механизмов иммунной защиты [5]. И тот, и другой вариант изменений функционального состояния иммунной системы на фоне достоверного снижения ее резервных возможностей [5-7], приводит к повышению риска инфекционных осложнений, реализующегося за счет продолжающегося поступления инфекционных агентов в организм - в первую очередь - в мягкие ткани.

Очаговые инфекции в местах внутривенного введения ПАВ - наиболее частое проявление данной совокупности патологических моментов, кроме того, возможно развитие кожных инфекций, генерализованной инфекции (сепсиса) и гнойно-воспалительных процессов в отдаленных от места введения внутренних органах. Сепсис и гнойные процессы в соматических органах являются наиболее опасными среди перечисленных осложнений. Их профилактика, кроме исключения употребления ПАВ, в течение значительного промежутка времени должна включать коррекцию показателей иммунной системы.

Цель исследования: Разработка способа коррекции показателей иммунной системы, обеспечивающего снижение риска развития инфекционных осложнений у лиц с зависимостью от инъекционных ПАВ.

Материалы и методы исследования:

Исследования проведены на клинической базе хирургического отделения Городской больницы г.Павлодара и Областного центра по профилактике зависимых заболеваний в период 2006-2009 гг.

Общая группа обследованных составила 57 больных с зависимостью от инъекционных психоактивных веществ (ПАВ). Из общей группы были сформированы группы исследования и группа сравнения.

Все обследованные и пролеченные больные находились в возрасте от 19 до 42 лет (средний возраст 25,4±1,4 года).

Среди больных с наркотической зависимостью, лечившихся с гнойными осложнениями, наиболее значимой возрастной группой, занимающей 43,9% в структуре, оказалась категория

26-30 лет, на втором месте находилась группа 31 год и старше (29,8%).

В наибольшем числе случаев у обследованных больных наблюдались сосудистые воспалительные осложнения - флебиты и тромбозы, локализовавшиеся чаще на верхних конечностях, как в наиболее частых местах внутривенных инъекций у наркозависимых лиц с относительно небольшим стажем зависимости от ПАВ. В их числе доминировали флебиты вен предплечья и плеча (31,6%), на втором месте по общей частоте находились флебиты вен кисти (22,8%). У лиц с большим стажем употребления инъекционных наркотических веществ частыми были также поражения вен нижних конечностей (14,0% случаев).

В комплекс методов исследования было включено определение численных показателей клеточного иммунитета (общее содержание лейкоцитов, лимфоцитов, содержание Т-лимфоцитов и их субпопуляций, определяемых с помощью иммунологических методов). Определение содержания иммунорегуляторных цитокинов осуществлялось количественным иммуноферментным методом. Методы исследования неспецифических фагоцитарных механизмов иммунитета включали определение показателей фагоцитоза (процент фагоцитирующих клеток, фагоцитарное число, тест с нитросиним тетразолием [8]).

Обработка полученных цифровых данных осуществлялась методами вариационной статистики. Для вычисления статистической значимости различий двух рядов данных использовался критерий Стьюдента при наличии нормального распределения и отсутствии различий дисперсии показателей в группах обследуемых, при отсутствии возможности использования параметрических методов для оценки значимости различий применялся критерий Пирсона (%2). Для оценки статистической достоверности изменения показателя в процессе лечения использовался метод дисперсионного анализа повторных измерений.

В зависимости от проводимого лечения все больные были распределены на две группы: группа сравнения и

группа исследования. Численный состав их был равен, соответственно, 27 и 30 человек.

У больных группы исследования для иммуно-коррекции использовали сочетание препарата системной энзимотерапии Вобэнзим (по схеме 7-5-3 таблетки - 1 неделя, 1 неделя и 2 недели соответственно и хлорофиллипт, вводимом внутривенно.

Результаты исследований и их обсуждение:

Как следует из данных литературы [1,3] и результатов собственных исследований, у больных с гнойными заболеваниями мягких тканей на фоне зависимости от инъекционных ПАВ отмечается значительное снижение иммунной реактивности, выражающееся в меньшей степени иммунного ответа на развитие гнойно-воспалительного процесса и замедленности его динамики в процессе течения.

Полученные в результате исследования показатели иммунной системы у больных основной группы данные свидетельствуют о наличии выраженных нарушений различных иммунных механизмов. Данные корреляционного анализа позволили сделать заключение о наличии взаимосвязей тяжести течения инфекционно-воспалительных заболеваний и степени нарушений исследованных звеньев системы иммунитета. На этом основании нами сделан вывод о целесообразности разработки и использования методов иммунокоррекции в комплексном лечении больных данной категории. Иммуномодулирующая терапия у больных с зависимостью от инъекционных ПАВ, таким образом, должна быть направлена на повышение иммунной реактивности и оптимизацию регуляторных механизмов системы иммунитета.

Результаты анализа динамики показателей клеточного звена иммунной системы у больных основной группы, распределенных на подгруппы в зависимости от проводимого лечения, представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Динамика показателей клеточного звена иммунной системы у больных с гнойно-воспалительной патологией мягких тканей на фоне зависимости от инъекционных ПАВ в зависимости от проведения иммунокоррекции

Показатель	Доноры, контроль, n=30	Группа традиционной терапии, n=27		Группа иммунокоррекции, n=30	
		исходно	через 5-7 суток	исходно	через 5-7 суток
Лейкоциты, в 1 мкл	5273*280	12605*810**	10263*601**	11906*819**	10620*641**
Лимфоциты, в 1 мкл	2317*108	1822*103*	1844*95*	1756*106*	2008*107*
CD3+, в 1 мкл	1479*95	938*73*	1006*71*	915*76*	1155*84**
CD3+, %	28,0*1,7	7,4*0,5**	9,8*0,7**	7,7*0,6**	10,9*0,8***
CD4+, в 1 мкл	994*68	524*43**	593*45*	499*44**	671*52**
CD4+, %	18,9*1,2	4,2*0,3**	5,8*0,4**	4,2*0,3**	6,3±0,4**&
CD8+, в 1 мкл	465±41	397*42	434*42	381*43	366*36
CD8+, %	8,8*0,5	3,1*0,2**	4,2*0,3**	3,2*0,2**	3,4*0,3**
CD4+/CD8*	2,14*0,13	1,32*0,10**	1,37*0,09*	1,31*0,11*	1,83*0,12**
CD20+, в 1 мкл	297*26	309*33	476*46**	326*37	396*39*
CD20+, %	5,6*0,4	2,5*0,2**	4,6*0,4	2,7*0,2**	3,7*0,3**
MTML, %	25,1*1,2	21,7*1,3	18,8*1,0*	22,4*1,4	28,8*1,6***

Примечания:

* - различия с группой доноров статистически значимы, p<0,05, ** - p<0,01 - различия с исходным показателем статистически значимы, p<0,05

- различия с показателями группы традиционной терапии статистически значимы, p<0,05, - p<0,01

Абсолютное содержание лейкоцитов в крови больных обеих сравниваемых групп не имело существенных различий в сроки обследования до лечения и через 5-7 суток. В то же время, сохранялось достоверное превышение этого показателя над контрольной группой ($p < 0,01$).

В отличие от группы сравнения, при применении разработанного способа число лимфоцитов в периферической крови имело динамику к росту на 14,4%, хотя и недостоверную.

Абсолютное содержание Т-лимфоцитов (CD3+) при сравнении с исходным уровнем в группе иммунокоррекции увеличилось достоверно (на 26,2%, $p < 0,05$), хотя существенных различий с группой традиционной терапии не было выявлено, а снижение относительно контрольной группы оставалось достоверным и при повторном обследовании (ниже на 21,9%, $p < 0,05$).

При анализе относительного содержания CD3+ на 5-7 сутки сохранялось выраженное снижение данного показателя в обеих группах больных по отношению к контролю, несмотря на достоверное повышение в сравнении с исходным показателем.

Уменьшение числа Т-лимфоцитов, как показано в разделе 3, было связано в большей степени со снижением абсолютного и относительного содержания CD4+ клеток. При применении разработанного способа иммуномодуляции нами был зарегистрирован также более выраженный рост их абсолютного числа и процентного соотношения, нежели в группе традиционной терапии. По сравнению с исходным числом число CD4+ лимфоцитов в 1 мкл на 5-7 сутки возросло на 34,5%, а их относительный показатель - на 50,8% ($p < 0,05$ в обоих случаях). В то же время, сохранялось достоверное снижение обеих средних величин по отношению к контрольной группе (на 32,5% и 66,6% соответственно, $p < 0,05$, $p < 0,01$).

Анализ содержания CD8+ лимфоцитов показал, что достоверной динамики данного показателя не было зарегистрировано, как абсолютное, так и относительное содержание данного клона лимфо-

цитов оказалось сниженным в группе иммунокоррекции по отношению к группе сравнения, а с контрольной группой по абсолютному содержанию достоверных различий не было.

В результате роста содержания CD4+ лимфоцитов на фоне отсутствия динамики CD8+ клеток соотношение CD4+/CD8+ в группе иммунокоррекции по отношению к исходному уровню увеличилось на 40,0% ($p < 0,05$), а при сравнении с группой традиционной терапии - на 33,8% ($p < 0,05$). При этом только в основной группе через 5-7 дней не было зарегистрировано достоверных различий по этому показателю с контрольной.

Абсолютное содержание CD20+ клеток в группе иммунокоррекции оставалось достоверно повышенным в сравнении с контрольной группой, а также имело динамику к росту. В то же время, этот показатель увеличился относительно исходного недостоверно, в отличие от группы сравнения, где наблюдался его значительный (более чем в 1,5 раза) рост.

Наиболее значительная динамика была зарегистрирована в отношении показателя функциональной активности лимфоцитов - индекса торможения миграции. По отношению к исходному среднему значению данного показателя отмечалось повышение на 28,6% ($p < 0,05$). Учитывая тот факт, что да группе традиционной терапии имелась динамика к снижению величины показателя относительно исходной, различия между группами обследованных больных оказались достоверными и составили 53,2% ($p < 0,01$). При этом данный показатель, отражающий повышение функциональной активности лимфоцитов, при повторном исследовании превысил (недостоверно) уровень контрольной группы.

Таким образом, применение разработанного способа иммуномодуляции позволило увеличить по сравнению с традиционной терапией, главным образом численные показатели и функциональные показатели клеток с хелперной активностью.

Таблица 2.

Динамика интерлейкиновой регуляции иммунной системы у больных с гнойно-воспалительной патологией мягких тканей на фоне зависимости от инъекционных ПАВ в зависимости от иммунокоррекции

Показатель	Доноры, контроль, n=30	Группа традиционной терапии, n=27		Группа иммунокоррекции, n=30	
		исходно	через 5-7 суток	исходно	через 5-7 суток
TNF-а, пг/мл	22,6*2,8	49,1*7,2*	52,8*6,6*	47,3*6,7*	57,4*5,9**
IL-2, пг/мл	9,1*0,8	8,8*0,9	9,6*1,2	8,5*1,0	9,3*1,1
IL-4, пг/мл	60,4*5,1	53,9*7,3	67,5*7,0	56,2*5,9	61,8*7,2
IL-6, пг/мл	2,9*0,4	3,3*0,5	4,1*0,6	3,5*0,4	4,2*0,5*
IL-8, пг/мл	11,7*1,3	9,2*1,2	12,8*1,5	10,0*1,3	11,9*1,3
IL-10, пг/мл	7,7*0,9	3,3*0,4*	3,0*0,5*	3,6*0,3*	4,8±0,4* ^а #

Примечания:
* - различия с группой доноров статистически значимы, $p < 0,05$,
** - $p < 0,01$ - различия с исходным показателем статистически значимы, $p < 0,05$
- различия с показателями группы традиционной терапии статистически значимы, $p < 0,05$

В группе иммунокоррекции прослеживалась определенная динамика также показателей содержания исследованных цитокинов. Так, содержание

TNF-а имело тенденцию к росту, более выраженную по сравнению с показателями группы сравнения и направленную на приближение данного показателя к

группе больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей без зависимости от ПАВ. Относительно исходного уровня степень повышения показателя составила 21,4% ($p>0,05$).

В то же время, различия с показателями группы традиционной терапии и исходными в динамике по уровню IL-2, IL-4, IL-6 и IL-8 были незначительными и недостоверными. Существенное превышение среднего уровня контрольной группы было зарегистрировано только по содержанию в сыворотке крови IL-8 (на 44,8%, $p<0,05$).

Однако, нами была определена положительная динамика содержания в крови наиболее мощного противовоспалительного цитокина - IL-10 - к увеличению, что более соответствовало

ПАВ. Степень этого увеличения составила 33,3% относительно исходного уровня ($p<0,05$), а превышение над соответствующим показателем группы традиционной терапии - 60,0% ($p<0,05$).

Таким образом, в отношении показателей ци-токиновой регуляции иммунной системы нами было определено наличие у разработанного способа иммунокоррекции одновременного стимулирующего действия на провоспалительные и противовоспалительные механизмы, приближающего показатели цитокинового баланса к определенным в группе сравнения - у больных с гнойными заболеваниями мягких тканей без зависимости от ПАВ.

Показатели фагоцитарного звена иммунной системы на фоне использования разработанного

Таблица 3.

Динамика некоторых показателей фагоцитоза у больных с гнойно-воспалительной патологией мягких тканей на фоне зависимости от инъекционных ПАВ в зависимости от иммунокоррекции

Показатель	Доноры, контроль, n=30	Группа традиционной терапии, n=27		Группа иммунокоррекции,	
		исходно	через 5-7 суток	исходно	через 5-7 суток
Фагоцитирующие клетки, %	33,5*1,7	37,5*2,5	38,0*2,3	39,6*2,3*	42,7*2,4*
Фагоцитарное число 1	5,0*0,2	4,7*0,2	4,1*0,2*	4,4*0,2*	4,9±0,2#
Фагоцитарное число 2	1,9*0,1	3,3*0,2**	3,5*0,2**	3,2*0,2**	2,5*0,1*&#
НСТ-тест, спонтанный, %	23,5*1,0	29,7*1,5*	26,1*1,2	30,5*1,3*	33,8±1,4**#
НСТ-тест, стимулированный, %	27,4*1,3	38,6*2,2*	40,7*2,1**	37,9*1,9*	44,2*2,1***
Индекс стимуляции, %	17,2*0,6	28,5*1,3**	55,8±2,3***&&	24,3*1,0**	30,8±1,2***&##

Примечания:
 * - различия с группой доноров статистически значимы, $p<0,05$, ** - $p<0,01$
 * - различия с исходным показателем статистически значимы, $p<0,05$, ** - $p<0,01$
 * - различия с показателями группы традиционной терапии статистически значимы, $p<0,05$, ** - $p<0,01$

показателям группы больных без зависимости от

Как видно из полученных результатов, в группе иммунокоррекции через 5-7 суток была зарегистрирована тенденция к росту числа фагоцитирующих клеток, причем имелись достоверные различия по этому показателю с контрольной группой практически здоровых лиц (превышение на 27,5%, $p<0,05$). Относительно группы традиционной терапии также отмечалось превышение на 12,4%, однако, недостоверное.

Средний показатель фагоцитарного числа 1 полностью нормализовывался за счет динамики к росту относительно исходного на 11,4% ($p>0,05$), и имел достоверное превышение над уровнем группы традиционной терапии (на 19,5%, $p<0,05$). Эта динамика в сочетании со снижением фагоцитарного числа 2 (на 21,9% по отношению к исходному и на 28,6% - при сравнении с группой традиционной терапии, $p<0,05$ в обоих случаях) свидетельствует о значительном повышении функциональной активности фагоцитирующих клеток.

Эти данные подтверждаются также ростом активности фагоцитов в НСТ-тесте. Так, средний показатель спонтанного НСТ увеличился относительно исходного на 10,8% и имел достоверное превышение как над уровнем контрольной группы (на 43,8%, $p<0,01$), так и группы традиционной терапии (на 29,5%, $p<0,05$). Эта динамика также приближала уровень показателя к таковому в группе сравнения - у больных без зависимости от ПАВ.

Уровень стимулированного НСТ-теста имел динамику к росту как в группе традиционной терапии, так и при применении разработанного способа иммуномодуляции.

метода коррекции представлены в таблице 3.

Однако она была достоверной (на 16,6%, $p<0,05$) только во второй из указанных групп.

В то же время, если в группе традиционной терапии индекс стимуляции имел очень значительную и высокодостоверную динамику к росту (почти в 2 раза, $p<0,01$), то в группе иммунокоррекции эта динамика была умеренной (26,8%, $p<0,05$) и показатель был высокодостоверно ниже, чем в группе традиционной терапии (на 44,9%, $p<0,01$).

Указанная динамика НСТ-теста также в большей мере соответствовала наблюдающейся у больных группы сравнения - без зависимости от ПАВ.

Таким образом, при анализе показателей иммунной системы в динамике применения разработанного способа иммунокоррекции нами было выявлено наличие тенденций, направленных на активацию иммунных механизмов и достижения показателей клеточного иммунитета, соотношений цитокинов и фагоцитоза, характерных для больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей без зависимости от ПАВ.

Литература:

- Куляскин О.В. Особенности диагностики и лечения гнойной хирургической инфекции у больных опийной наркоманией: дисс. к.м.н. - Самара, 2006.
- Orangio O R , Pidick S D , Latta Ph D et all Soft tissue infections in parenteral drug abuses // Ann Surg -1994 Vol. 199. St 1. -P. 97-100.

3. Вырунаев К В Особенности иммунитета и гемостаза у больных опийной наркоманией: Автореф. дисс. канд.мед. наук. - Чита, 2000. - 24 с.
4. Alonzo N.C, Bayer B.M Opioids, immunology, and host defenses of intravenous drug abusers // Infect Dis Clin North Am. 2002 Sep;16(3):553-569.
5. Conrad C, Steffen T., Gutzwiller F. Development of skin diseases in intravenous drug dependent patients treated with heroin substitution // Praxis (Bern). - 2000. -Vol.89(46).-P. 1899-1906.
6. Nair M.P., Schwartz S.A., Polasani R., Hou J., Sweet A., Chadha K.C. Immunoregulatory effects of morphine on human lymphocytes // Clin Diagn Lab Immunol. 1997 Mar;4(2):127-132.
7. Выренков Ю.Е. Диагностика: й комплексное лечение гнойно-септических осложнений и сосудистых поражений у больных парентеральной опиоидной наркоманией: учеб.-метод. пособие. М: Медиа Медика, 2005. - С.36-37.
8. Хаитов Р.М. Руководство по аллергологии и клинической иммунологии. - Москва, 1997. - 303 с.

Рецензент: д.м.н., профессор Сторожук В.Т.
