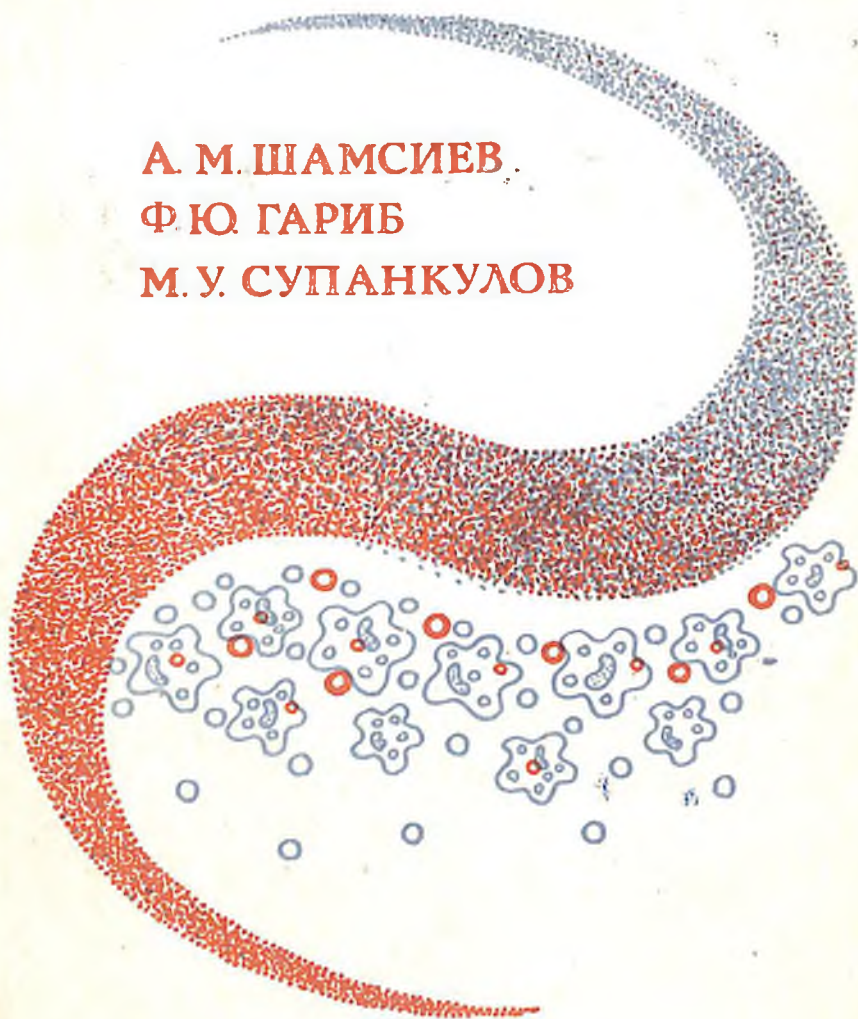


617-053
Ш 194

А. М. ШАМСИЕВ
Ф. Ю. ГАРИБ
М. У. СУПАНКУЛОВ



СПЛЕНОСОРБЦИЯ У ДЕТЕЙ

617-053
Ш 192

**А. М. ШАМСИЕВ, Ф. Ю. ГАРИБ,
М. У. СУПАНКУЛОВ**

СПЛЕНОСОРБЦИЯ У ДЕТЕЙ

Sam DTI
axborot-resurs markazi
315341

Ташкент

Издательство медицинской литературы имени Абу Али ибн Сино

1996

УДК - 616.94.61538053.2.

- Шамсиев А.М. - доктор медицинских наук , профессор, генеральный директор Самаркандского научного центра детской хирургии (НЦДХ) МЗ РУз,
Гариб Ф.Ю. - доктор медицинских наук , профессор, зав. кафедрой микробиологии с вирусологией и иммунологией II ТашГосМИ,
Супанкулов М.У. - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детской хирургии №2 СамМИ

В монографии представлены материалы собственных исследований по адаптации метода экстракорпоральной детоксикации крови путем гемоперфузии через ксеноселезенку - спленосорбции - для лечения тяжелых гнойно-септических заболеваний у детей. Авторы разработали количественные критерии отбора больных для спленосорбции, оценки ее эффективности на основе клинических, иммунологических и токсемических данных.

Является первой монографией по спленосорбции. Она будет полезна детским хирургам, педиатрам, инфекционистам, аспирантам и студентам медицинских институтов.

Содержит 5 таблиц и 9 рисунков.

Рецензенты:

- Н.Ш. Эргашев** - главный детский хирург МЗ РУз,
доктор медицинских наук , профессор,
М.Н. Ахмедов - главный педиатр МЗ РУз,
кандидат медицинских наук, доцент,
зав. отделом НИИ педиатрии

Ш 4108020000-007
М354(04)-96

ISBN 5-638-1146-3

© Издательство медицинской литературы
имени Абу Али ибн Сино, 1996 г.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение острых хирургических заболеваний и их гнойно-септических осложнений остается актуальной проблемой детской хирургии (Долецкий С.Я., 1979 ; Исаков Ю.Р. и др., 1978; Пулатов А.Т. , 1992). Среди гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) наибольшую частоту и угрозу для жизни имеют острый гематогенный остеомиелит и острая деструктивная пневмония (Рахимов С.Р., 1988). В основе их развития лежат сходные механизмы.

Во-первых, этиологическим агентом выступают золотистый стафилококк, протей, кишечная и синегнойная палочки или их ассоциации. До настоящего времени возбудители заболевания выявляются только с помощью бактериологического посева, однако неправильное применение антибиотиков резко снижает его информативность, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на выборе антибактериального средства. Очевидно, что важной задачей детской хирургии является поиск новых методов идентификации микроорганизмов-возбудителей ГВЗ.

Во-вторых, патогенез ГВЗ основан на развитии интоксикационного синдрома: септический очаг - бактериальные токсины - токсические продукты распада тканей - развитие токсемии с подавлением функций детоксицирующих систем (иммунной, монооксигеназной, мочевыделительной и др.) - усиление токсемии продуктами нарушенного метаболизма (Шамсиев А.М., 1983; Пулатов А.Т. и др., 1992). Поэтому лечение ГВЗ должно быть патогенетически обоснованным (хирургическая санация очага, антибактериальные, детоксикационные, иммунокорректирующие, гемостимулирующие и симптоматические средства). Существующие методы антибактериальной и детоксикационной терапии нередко оказываются недостаточными для предотвращения развития патологического процесса и санации организма от возбудителя, что связано с увеличением числа антибиотикорезистентных штаммов бактерий.

Перспективны развитие и внедрение в клиническую практику эффективных (выводящих) методов, среди которых наибольший эффект дают гемосорбция, гемодиализ и спленосорбция - экстракорпоральное подключение свиной селезенки (ЭКПСС). Экспериментальные исследования и клиническое применение этого метода позволят раскрыть механизмы его высокой эффективности в гнойной хирургии: антибактериальный, детоксицирующий, иммунокорректирующий, гемостимулирующий и др. Но он применяется только у людей взрослого и юношеского возрастов; для применения

у детей спленосорбцию необходимо адаптировать к особенностям детского организма.

Авторы решили усовершенствовать метод спленосорбции и выбрать оценку ее эффективности в комплексном лечении детей с тяжелыми формами гнойно-воспалительных заболеваний. Для этого необходимо было сделать следующее:

- разработать показания к применению ЭКПСС у детей с острым гематогенным остеомиелитом (ОГО) и острой деструктивной пневмонией (ОДП) на основе клинических, иммунологических, токсикологических и общелабораторных исследований;

- усовершенствовать методику получения ксеноселезенки, ее подготовки и использования у детей;

- апробировать метод определения антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) для раннего выявления возбудителей ГВЗ и своевременного целенаправленного антибактериального лечения;

- апробировать количественный метод определения токсемии в культуре парameций у больных ОГО и ОДП;

- разработать критерии эффективности спленосорбции на основе определения токсемии, показателей иммунной системы, лабораторных и клинических исследований.

- разработать алгоритм для детского хирурга по диагностике и лечению больных ОГО и ОДП с учетом возможности применения спленосорбции.

ГЛАВА I

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ПРИМЕНЕНИЯ СПЛЕНОСОРБЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИ- НИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ СЕЛЕЗЕНКИ ДЛЯ ГЕ- МОПЕРФУЗИИ ПРИ ОСТРОМ ГЕМАТОГЕН- НОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ И ОСТРОЙ ДЕСТРУК- ТИВНОЙ ПНЕВМОНИИ

обнаружения превалирует над аэробами. Важным этиологическим фактором ОГО могут быть и вирусные инфекции, на фоне которых развивается 40-50% заболеваний остеомиелитом (Стручков В.И. и соавт., 1981). Существующие теории патогенеза ОГО - сосудистая, аллергическая, нервно-рефлекторная - с различных позиций интерпретируют механизм развития заболевания, но ведущее значение придают какому-нибудь одному фактору - микробному, особенностям архитектоники сосудов кости, аллергизации организма, спастическому компоненту сосудов и др. Бесспорно, перечисленные причины играют роль в развитии патологического процесса при ОГО, но в целом патогенез болезни неясен (Акжигитов Г.Н. и др. 1986; Рахимов С.Р., 1988).

Со времен Пастера основным возбудителем остеомиелита, как и других ГВЗ, остается патогенный стафилококк. Однако с 70-х годов возрастает роль грамотрицательных бактерий - вульгарного протея, синегнойной и кишечной палочки и клебсиеллы, которые чаще высеваются в ассоциации со стафилококком (Акжигитов Г.Н. и др, 1986). С внедрением методов культивирования анаэробов, в частности, грамотрицательных неспорообразующих бактерий, частота их

Острая гнойная деструктивная пневмония (ОДП) остается одной из наиболее частых и тяжелых форм гнойно-септической патологии у детей (Исаков Ю.Ф. и др., 1982; Степанов Э.А. и др., 1986; Цуман В.Г. и др., 1986; Гаджимирзаев Г.А. и др., 1988). Летальность при ОДП велика и колеблется в пределах 2,1-5,8%, а уровень последующей хронизации воспаления в легких и плевре достигает 5-10% (Жуков М.Д. и др., 1980; Матвеева Е.С., 1986; Шамсиев А.М., 1988). Анализ показал, что летальные исходы, хронизация воспалительного процесса в легких и плевре и другие последствия перенесенного заболевания объясняются отсутствием или неполным эффектом традиционного комплексного лечения больных, поступающих в хирургический стационар поздно, в стадии развившихся легочных и легочно-плевральных осложнений. Часто гнойный процесс в легких и плевре у детей развивается завуалированно на фоне тяжелого течения острой бактериальной пневмонии. Деструктивные процессы в легких стафилококковой этиологии составляют у детей 60-70%, остальные случаи приходится на грамотрицательную микрофлору (синегнойная, протейная), стрептококковую и др. (Ракицкий М.Р., 1988; Баиров Г.А., 1983).

Сходство в этиологической структуре ОГО и ОДП во многом определяет общие проявления болезни - симптомокомплекс гнойной интоксикации, который включает повышение температуры тела, часто гектического типа, иногда с ознобом; тахикардию; в некоторых случаях снижение АД, вплоть до коллапса. Лабораторные показатели характерны для воспалительной реакции организма: лейкоцитоз с нейтрофилиезом и левым палочкоядерным сдвигом, лимфопения, эозинопения, увеличение СОЭ, повышение свертываемости крови и изменение ее белковых фракций, положительная реакция на С-реактивный белок и др. (Стручков В.И. и др., 1984; Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Гераськин В.И., 1978; Пулатов А.Т. и др., 1984).

Несмотря на применение антибиотиков широкого спектра действия и других антибактериальных средств, количество септических осложнений у детей в последние годы увеличивается (Э.А. Степанов и др., 1986; Шамсиев А.М., 1988). Неэффективность антибиотиков связана с появлением и быстрым распространением внутригоспитальных штаммов бактерий. Одним из основных факторов патогенности бактерий являются токсины, которые влияют на главные звенья метаболизма клеток организма - синтез ферментов. Нарушение метаболических процессов приводит к развитию токсемии эндогенного происхождения, нарушающей деятельность жизненно важных систем: нервной, эндокринной, иммунной, монооксигеназной и других, что клинически проявляется в виде характерного для септических состояний симптомокомплекса (Ракицкий М.Р., 1988; Рахимов С.Р., 1988) и приводит к развитию тяжелых осложнений, а нередко - к смерти детей. Следовательно, ведущим патогенетическим механизмом при ГВЗ служит токсемия. По мнению Лопаткина Н.А. и Лопухина Ю.М. (1989), большинство

заболеваний человека, за исключением травм и некоторых тяжелых генетически обусловленных аномалий, в конечном итоге являются следствием недостаточности функциональной активности трех главных защитных детоксицирующих систем: микросомальной монооксигеназной системы печени, иммунной и экскреторной. Некорректируемый эндотоксикоз - основная причина гибели больных при различных формах хирургической патологии - сепсисе, перитоните, панкреатите, ожогах и др.

В связи с этим усилия клиницистов направлены на разработку и применение способов детоксикации. В последние годы все большее распространение получают экстракорпоральные методы детоксикации, лежащие в основе принципиально нового направления в медицине - эфферентного (Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М., 1989). Эфферентные (выводящие) методы направлены на удаление из организма токсических соединений, имеющих патогенетическое значение. Первый гемодиализ провели 4 марта 1958 г. А.Я. Пыгтель и Н.А. Лопаткин, и с тех пор он, непрерывно совершенствуясь, доказал свое право на существование как эффективный метод лечения больных с терминальной стадией ХПН: применен более чем у 100 тыс. больных с ХПН и гнойной интоксикацией (Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М., 1989).

Однако выявились технические осложнения гемодиализа: перфорация диализных мембран, тромбоз в кровопроводящей системе, погрешности в составлении диализирующей жидкости и др. Из медицинских осложнений отмечают гипотензию, связанную с быстрым оттоком крови в диализатор и выведением из организма катехоламинов, регулирующих сосудистый тонус; явления сердечно-сосудистой недостаточности, развитие анемии, изменения состава крови, ухудшение состояния больных (нарастающая усталость, головная боль, рвота, психическое возбуждение и спутанность сознания). В тяжелых случаях развиваются судороги, коматозное состояние, синдром нарушенного равновесия и может наступить смерть. Отмечаются также нарушения гемостаза, кровотечение (гипокоагуляция в процессе гемодиализа или гиперкоагуляция в течение 5-7 дней после процедуры). Анализ научной литературы позволил выявить поздние осложнения гемодиализа: артериальную гипертензию, развитие перикардита, полинейропатии, снижение вибрационной чувствительности, остеопатию и др. (Лопаткин Н.А., 1989).

После первой гемосорбции, проведенной в 1970 г. Ю.М. Лопухиным и М.М. Молоденкиным, этот метод получил широкое распространение и применяется при многих заболеваниях человека. Его усовершенствование позволило довести до минимума осложнения, но тем не менее гемосорбция при наличии выраженных клинических эффектов остается небезопасной процедурой. Е.А. Лужников и соавт. (1984), проанализировав 1500 гемосорбций за 10 лет, сообщают о развитии различных осложнений у 1/3 больных: гипотензия и коллапс, связанные с активной сорбцией катехоламинов;

нередко - тромбоз колонки и др. Возникновение озноба Ю.М.Лопухин и М.И.Молоденцов (1985) объясняют недостаточной отмывкой сорбента.

Плазмоферез и лимфосорбция широко не применяются из-за технических трудностей выполнения, в то время как клиническая эффективность этих процедур и последующие осложнения аналогичны гемосорбции (Атясов Н.М., 1982; Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М., 1989).

Наиболее физиологичным и высокоэффективным методом детоксикации организма большинство ученых признает ЭКПСС. Метод был разработан в НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ (Шумаков В.И. и др., 1985; Цыпин А.Б. и др., 1985). По мнению разработчиков, теоретическими предпосылками для использования селезенки в детоксицирующих целях являются ее естественные функции: антибактериальная, детоксицирующая, продуцирующая, иммунорегулирующие вещества и др.

Важное значение селезенки подтверждается клиническими наблюдениями за детьми, подвергнутыми спленэктомии по жизненным показаниям (разрывы, спленомегалия, портальная гипертензия и др.). Анализ последствий спленэктомии показал, что инфекционные осложнения встречаются в десятки раз чаще, чем после других хирургических вмешательств (King N., Schumacher H. 1952; Singer D., 1973). Характерно и то, что постспленэктомические инфекционные осложнения протекали молниеносно (за 6-24 ч.) и летальность составила более 50% (Ratel I. et al., 1981; Carlstedt A., Tholin B., 1985).

Экспериментальные исследования с удалением селезенки и подсадкой ее ткани показали, что при внутривенном введении стафилококков, пневмококков, стрептококков, *Haemophilus influenzae* и эндотоксина *E. coli* селезеночные имплантаты элиминируют их из крови также эффективно, как и интактная селезенка (Кузин М.И. и др., 1985). Выживаемость животных с имплантированной селезеночной тканью составила 60-70%, а животных после спленэктомии - 25%. При введении пневмококков, меченных радиоактивным изотопом, ученые установили, что 1 г селезеночной ткани накапливает бактерии в 8-20 раз эффективнее, чем 1 г печени (Cooney D., 1981; A.Shwarzl et al., 1978; Weiss S., 1979).

Селезенка - важнейший орган системы иммунитета. Через нее фильтруются практически все жидкие среды организма, так как межтканевая жидкость всасывается лимфатическими капиллярами, проходит через лимфатические узлы и в итоге попадает в кровь. Комплексное исследование позволило обнаружить, что на разных стадиях филогенеза и онтогенеза селезенка приобретает новые функции: гемопоэтическую, гемолитическую, гемостатическую, иммунологическую, детоксикационную. Все вместе они обладают защитным действием от широкого спектра патогенов. Структура селезенки способствует замедлению скорости кровотока в ней, что создает благоприятное условие для распознавания и захвата бактерий, аутоэритро-

цитов (несущих на поверхности бактериальные антигены при сепсисе), а также крупно- и низкомолекулярных токсических продуктов. В селезенке сосредоточено до 25% ретикулоэндотелиальной ткани всего организма, причем ее удельная активность в 8-20 раз выше, чем в печени.

В селезенке содержится до 30% лимфоидной ткани от массы органа. Клеточный состав ее представлен Т-, В-, N-лимфоцитами, стволовыми клетками, микро- и макрофагами, ретикулярными, дендритными и другими клетками. Инфекционный агент, находящийся в кровотоке, при фильтрации через селезенку захватывается фагоцитирующими клетками, псевдоподии которых непосредственно проникают в селезеночные синусы (Барта И., 1976; Батчер Э.С., Вейсман И.Л., 1987; Сорокин А.П. и др., 1989; Гариб Ф.Ю. и др., 1993; Bach I.F., 1978; Barret I.T., 1978; Golub, 1987). До 90% фагоцитированного материала полностью разрушается в фагоцитах; примерно десятая часть антигенов перерабатывается макрофагами, а затем в комплексе (антигенные детерминанты + DR-белки) презентруется Т-хелперам и В-лимфоцитам - участникам межклеточных взаимодействий, которые реализуют гуморальный и клеточный иммунный ответ. Селезенка является источником антител, в том числе "тафтцина" (фрагмент иммуноглобулина), оказывающих выраженное опсонизирующее действие на бактерии; она вырабатывает биологически активные вещества (лизоцим, комплемент), способные дистанционно разрушать микроорганизмы и препятствовать агрегации тромбоцитов (Пол У., 1987; Шевак И.М., 1987; Скок М.В., 1992; Gordon Siamon, 1992; Ch.Rabourdin-Combe et al., 1991; Watt Colin, 1991).

Недавно открыта способность селезеночных клеток продуцировать иммуноактивные вещества (Ван Фурт Р., 1990; Abdelhaleem M. et al., 1991; Koch C. et al., 1990; Pokoca L., 1990; Friedlin et al., 1990; Paul W.E., 1992). Например, активизированные макрофаги синтезируют интерлейкин-1 (ИЛ-1), который активизирует Т-хелперы. В свою очередь, стимулированные хелперы выделяют ИЛ-2, который усиливает фагоцитарную активность макрофагов и способствует пролиферации Т-хелперов (Pimentel-Muinos F.X et al., 1990). Продукция интерферона включает селезенку в противовирусную защиту. Следует подчеркнуть, что спленоциты способны синтезировать десятки гуморальных регуляторов функции иммунокомпетентных и других клеток организма (Ожеске Д.Д., Кепра Д.Д., 1987; Эшмен Р., 1987).

Защита организма от ксенобиотических субстанций, поступающих из окружающей среды, и биохимические превращения многих эндогенных соединений происходят под влиянием ферментной монооксигеназной системы окисления. Она выявлена в микросомах различных органов и тканей: в печени, легких, селезенке, костном мозгу, коже, кишечнике и др. (Каримов Х.Я. и др., 1994; Колпаков А.Р. и др., 1992; Ingelman-Sundberg M. et al., 1982; Becedas L., Toft E., Sthffas L. et al., 1992).

Процесс биотрансформации может осуществляться как биодеградацией

молекулы вещества, так и ее усложнением с помощью различных реакций синтеза. Различают две фазы биотрансформации эндо- и ксенобиотиков: первая - осуществляется, в основном, цитохромом Р-450-зависимой системой монооксигеназ посредством реакций окисления, восстановления, гидролиза и др.; вторая - синтетическими реакциями, в основе которых лежит конъюгирование эндогенных субстратов с гидроксильной, аминной, карбоксильной и другими функциональными группами, что позволяет более легко вывести модифицированные вещества из организма. В большинстве случаев метаболические превращения ксенобиотиков включают обе фазы: молекула вещества сначала трансформируется с образованием различных метаболитов, а затем соединяется с эндогенными факторами и в виде конъюгатов выводится из организма (Арчаков А.И., 1983; Ковалев И.Е., Полевая О.Ю., 1985; Кобляков В.А., 1990; Banhegyi G., Vcllomo G., Fulceri R., 1992; Каримов Х.Я. и соавт., 1994).

Важную роль играет селезенка в контроле аутоиммунных процессов. В интактном организме постоянно происходят иммунные реакции, направленные против тканевых структур и обладающие санирующим и регулирующим свойством. Их интенсивность строго контролируется, в основном, супрессорами.

Супрессорными функциями обладают Т-, В-супрессоры и макрофаги, дендритные клетки (Morikawa Ishibiro et al., 1991; Yewdell I. et al., 1991). Супрессорные Т-клетки, в основном, образуются в селезенке и лимфоузлах, но в последних они возникают только при наличии селезенки. Другими словами, селезенка - регулятор генерации супрессоров, предназначенных для выключения иммунопатологических реакций. Поэтому ослабление иммунорегуляторной функции селезенки чревато опасностью развития интенсивного аутоиммунного процесса (Гариб Ф.Ю. и др., 1993).

Механизм антитоксической функции селезенки остается недостаточно ясным. Полагают, что в процессе задействованы макрофаги с их мощной ферментной системой, нейтрализующей токсины (Scothill et al., 1983; I.M. Roitt, 1988; N.Damle, 1989). Детоксицирующее действие селезенки может быть и непрямым: когда она синтезирует вещества, дистанционно стимулирующие детоксицирующую функцию печени (Абдуллаходжаев А.А. и др., 1990).

Указанные особенности морфологии, клеточного состава и функциональная потенция селезенки обосновывают ее применение при тяжелых гнойно-септических состояниях.

При разработке метода ЭКПСС выполнялись экспериментальные исследования, направленные на оценку вклада селезенки в процесс очищения крови от бактерий. В.И.Шумаков и соавт.(1985) исследовали динамику бактериемии, вызванной у животных внутривенным введением культуры стафилококка, с последующим подключением алло- или ксеноселезенки. Под

ее влиянием количество бактерий в крови прогрессивно снижалось с 920 до 60 КОЕ через 1 ч, до 7 КОЕ - через 2 ч. Авторы подчеркивают, что селезенка элиминирует бактерии весьма эффективно: их концентрация на выходе из селезенки была в 3-4 раза ниже, чем на входе. Однако антибактериальный эффект связан не только с сорбирующим действием ксено- или аллоселезенки, но и со стимулирующим влиянием на фагоцитоз в крови реципиентов (в 1,3-1,5 раза от исходного), что свидетельствует о дистанцированном действии факторов, синтезированных в селезенке. Экспериментальные животные, зараженные условнопатогенными микробами, но предварительно спленэктомированные, как правило, погибают, в то время как неоперированные - выживают. Проанализирована эффективность бактериосорбции при подключении ксеноселезенки в эксперименте. С этой целью собакам вводили патогенные штаммы стафилококков, приводившие к развитию сепсиса. Под влиянием экстракорпорального подключения свиной селезенки резко уменьшилась бактериемия - со 130 до 20 КОЕ, что доказывает высокую сорбционную способность интактной селезенки по отношению к патогенным бактериям. При морфологическом исследовании установлено, что в селезенке оседает большинство микроорганизмов, введенных в кровоток (Сафаров С.Ф. и др., 1985).

Клинические наблюдения за больными, спленэктомированными по жизненным показаниям, либо с функциональной асплинией (при выраженном гемолизе), показали, что в половине случаев развиваются инфекционные осложнения, вызванные пневмококками, патогенными стафилококками, вирусами, паразитами, грибами (Шумаков В.И. и др., 1985).

Несмотря на неясность механизма детоксикации селезенкой, клинические наблюдения при лечении больных указывают на ее ведущее значение в этом процессе.

Таким образом, данные литературы показывают, что селезенка играет важную роль в защите организма от инфекции и токсинов, которая обусловлена наличием мощного фагоцитарного компонента среди спленоцитов и структурой синусов, способствующих резкому замедлению тока крови. Не вызывает сомнения значительный вклад ее в гуморальный и клеточный иммунный ответ, обусловленный межклеточными взаимодействиями между макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, и конечным итогом которого является продукция антител, лимфоцитов-киллеров и Т-лимфоцитов-эффекторов. Антивирусное действие дополняет вышеуказанные механизмы продукцией интерферонов. Синтез многих иммунорегуляторных субстанций ставит спленоциты на первое место среди иммунокомпетентных клеток, а продукция факторов, влияющих на агрегацию тромбоцитов и других элементов крови, демонстрирует участие селезенки в процессах гемостаза. Со снижением уровня токсемии под влиянием ЭКПСС восстанавливается мощная детоксицирующая функция печени, которая выводит организм из токсичес-

кого кризиса.

Указанные функции селезенки и предопределили ее применение при восстановлении гомеостаза у больных гнойно-септическими заболеваниями.

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭКПСС ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВО ВЗРОСЛОМ И ЮНОШЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Острые хирургические заболевания и их гнойно-септические осложнения — основная причина смертности в хирургической практике. В последние два десятилетия были найдены подходы для лечения гнойно-воспалительных заболеваний на основе их этиопатогенеза. Известно, что этиологическими факторами являются бактерии нескольких видов: стафилококки, синегнойная, кишечная палочки и др. Внедрение бактерий в организм и их размножение связаны со снижением антибактериальной резистентности, которое усугубляется выраженной интоксикацией. Токсемия при ГВЗ обусловлена комплексом экзогенных (продуцируемых бактериями) и эндогенных факторов, возникающих как причина и следствие патологического процесса (продукты протеолиза, ферменты, шлаки, недоокисленные продукты обмена и др.).

Факторы токсемии подавляют мощные детоксикационные системы организма - монооксигеназную, преимущественно локализованную в печени, легких и селезенке, иммунную, кровяную, эндокринную, нервную и др. С развитием болезни, токсемия нарастает и блокирует саногенетические процессы, направленные на выздоровление. Создавшийся "порочный круг" таит смертельную угрозу. В связи с указанной клинической ситуацией, которая трудно поддается коррекции, большой интерес ученых привлек принципиально новый подход к лечению ГВЗ, в основе которого - метод экстракорпоральной гемоперфузии через ксеноселезенку, чаще всего свиновую - спленосорбция. Логика исследователей опиралась на важное значение селезенки как органа, сочетающего несколько важнейших функций: антибактериальную, иммунорегулирующую, гемопозитивную, детоксицирующую и др. Только через селезенку фильтруется кровь и в конечном итоге все жидкости организма. Стало понятным, что именно она, подключенная в кровеносную систему больного, должна решить стоящую перед клиницистами проблему: разработку более эффективных способов лечения гнойно-воспалительных заболеваний.

В 1984 г. в Институте трансплантации и искусственных органов МЗ

СССР (Москва) был разработан эффективный способ лечения гнойно-воспалительных осложнений экстракорпоральным подключением селезенки свиньи (ЭКПСС). В последнее десятилетие он нашел применение при многих заболеваниях: гнойном перитоните (А.Б.Цыпин, В.И.Шумаков, 1988; Г.А.Вязев, 1992; В.В.Павлов, 1990), тяжелой пневмонии (А.Б.Цыпин, В.И.Шумаков, 1988), острым панкреатите (Л.Д.Татаренко, 1990), гнойно-септических заболеваниях (И.Г.Оржиховская, 1986; К.П.Жидков, 1986; В.И.Валенский, 1989; С.Н.Геник, 1990; Р.У.Выговский, 1990; А.Л.Шелобод, 1991), травматической болезни (Р.У.Выговский, 1990), ожоговой болезни (Н.А.Нуралиев, 1993; Н.Е.Повстяной, 1990), хронической почечной недостаточности (Ф.Х.Базиева, 1992), механической желтухе (А.А. Абдуллаходжаев, 1990), циррозе печени (Л.Г.Баженов, 1991), сепсисе (А.Б.Цыпин и др., 1988), шоковой травме (М.В.Гринев, 1988), лечении злокачественных лимфом (А.А. Абдуллаходжаев, 1990) и др.

Эти наблюдения проводились в Москве, Харькове, Запорожье, Донецке, Алматы, Ташкенте, Риге.

Исследователи получили убедительные результаты клинической эффективности ЭКПСС; они основывались на детоксицирующем, антибактериальном, иммунорегулирующем и других эффектах. Ниже представлены результаты применения ЭКПСС в хирургической практике; суммарные данные приведены в табл. 1.

Группа ученых под руководством А.Б.Цыпина получила клинические и лабораторные эффективные результаты, впоследствии углубленно изученные и подтвержденные другими исследователями. Было доказано, что под влиянием ЭКПСС состояние тяжелобольных улучшалось до среднетяжелого и удовлетворительного: температура тела у 1/3 больных с ГВЗ (как правило, повышенная и достигающая у 1/4 части 39-40°C) нормализовалась уже в первые сутки, а у большинства - через 3-5 дней; озноб (выявлялся у 33% больных) проходил через сутки после процедуры; комплекс нервно-психических нарушений, исходно отмеченный у 22% больных в виде затемнения сознания, заторможенности, купировался в 1-5-е сутки.

Тахикардия - один из наиболее частых симптомов болезни - снижалась с 42 до 6% пациентов. У больных с разлитыми перитонитами исчезал симптом Щеткина-Блюмберга (исходно регистрировался у 100%), у большинства - парез кишечника, восстанавливалась его моторика.

Лабораторные исследования, проведенные различными учеными, как правило, были направлены на получение объективной оценки эффективности проводимого лечения и выявление механизмов благоприятного клинического эффекта ЭКПСС. Наиболее ярко действие ЭКПСС проявлялось у больных с сепсисом, осложнившимся течением заболеваний брюшной полости, органов дыхания, абсцессов и др. Большинство исследователей оценивает эффективность ЭКПСС по резкому снижению содержания в

Таблица 1

**Клиническая эффективность спленосорбции
при гнойно-воспалительных заболеваниях у взрослых**

Показатель	До спленосорбции	После спленосорбции (1-5-е сутки)
Общее состояние	Тяжелое	Среднетяжелое, удовлетворительное
Температура, % больных	Повышение – 38-40°C – у 24 субфебрильная – у 65	Нормализация у 42% больных
Озноб, %	33	0
Нервно-психические нарушения, %	20	0
Тахикардия, %	42	0-6
Симптом Щеткина-Блюмберга, %	100	0
Парез кишечника, %	80	0
Анемия	+	+
Лейкоцитоз со сдвигом влево	+	+
СОЭ, мм/ч	43	41
Лейкоцитарный индекс интоксикации	7,8	6,0
Общий белок, г/л	42	59
Свертывающая система (время свертываемости, индекс рекальцификации, толерантность плазмы к гепарину, фибриноген)	В норме	В норме
Уровень общего билирубина	То же	То же
АЛТ, АСТ	" "	" "
Глюкоза, мочевины, креатинин, электролиты	" "	" "
Бактериемия, %	33	0
Парацетимый тест (время выживания парацетимый), мин.	24	30
Иммунодефицит	+	+ -

Примечание. Знак плюс означает наличие, знак минус – отсутствие.

крови возбудителей болезни: если до начала процедуры у больных отмечалось 100-150 КОЕ, то непосредственно после - 5-20 КОЕ (Цыпин А.Б., 1988; Сафаров С.Ф., 1985; Шумаков В.И., 1985).

Морфологическими исследованиями было доказано, что в синусах селезенки, через которую была пропущена кровь больного сепсисом, скапливается значительное количество микроорганизмов и регистрируется их активный фагоцитоз. Другой важный эффект ЭКПСС - снижение интоксикации, который регистрируется, в основном, клиническими методами, а из лабораторных - с помощью лейкоцитарного индекса Кальф-Калифа (1941): он уменьшается на 15-20% от исходного, что в части случаев недостоверно (Ваневский В.Л. и др., 1989; Киреев С.С. и др., 1990; Павлов В.В. и др., 1990).

Другим заманчивым способом измерения интоксикации является оценка токсемии парамециальным тестом, при котором регистрируется время выживания парameций в сыворотке больного, благодаря потенциально высокой чувствительности парameций к токсическим веществам биологического происхождения. После ЭКПСС время их жизни увеличивалось на 30%, что свидетельствует о заметном детоксицирующем действии метода (Цыпин А.В. и др., 1988; Выгодский Р.У., 1990). Нужно признать, что применяемые методы оценки токсемии на парameциях несовершенны, так как не учитывается постоянно меняющаяся (в течение одного часа) чувствительность парameций к токсическим веществам. Большим преимуществом применения селезенки в качестве биологического сорбента является избирательность ее детоксицирующего действия: содержание глюкозы, мочевины, креатинина, электролитов, АЛТ, АСТ практически не изменяется или несколько снижается (Яругский Е.Е. и др., 1991; Выговский Р.У., 1990). Содержание общего белка, как правило, исходно сниженное, после снятия интоксикации заметно повышается и нормализуется. Показатели свертывающей системы (время свертывания, рекальцификации, протромбиновый индекс, толерантность плазмы к гепарину, содержание фибриногена) не претерпевают особых изменений. Очевидно в силу коротких сроков наблюдения после ЭКПСС авторам не удалось зарегистрировать антианемического действия метода. Лейкоцитоз сохранялся, но отмечался более заметный сдвиг влево.

Большой интерес вызывает изучение иммунологических механизмов феномена ЭКПСС, осуществляемое в последние годы с помощью ряда тестов, отражающих функциональную активность важнейших звеньев системы иммунитета (Киреев С.С. и др., 1990; Цыпин А.Б. и др., 1988; Ваневский В.Л. и др., 1989; Маргулис М.С. и др., 1990).

Е.Е.Яругский, Н.А.Нуралиев (1993) получили выраженный клинический эффект ЭКПСС при тяжелых ожогах, сопровождавшихся гнойно-септическими осложнениями. По их мнению, ЭКПСС обладает выраженным иммунокорректирующим свойством - восстанавливает содержание в крови

Т-лимфоцитов, Т-супрессоров, Т-хелперов и фагоцитов, но только в первые трое суток после процедуры, а затем баланс в иммунной системе вновь нарушается. Не отмечено влияния ЭКПСС на течение клеточных иммунных реакций, направленных против антигенов кожи и почек.

С.С.Киреев и соавт. (1993) провели экстракорпоральную перфузию ксеноселезенкой при вирусно-бактериальной пневмонии у юношей, что позволило в течение 2-4-х суток купировать эндотоксикоз, нормализовать гемодинамические показатели и легочный газообмен, улучшить иммунный статус больных. Содержание Т- и В-лимфоцитов в крови, исходно сниженное, возрастало в 2-3 раза, однако нормы не достигало. Незначительно увеличивалось число теофиллинрезистентных Т-лимфоцитов.

А.Б.Цыпин и соавт. (1988) на небольшом клиническом материале показали возрастание абсолютного содержания Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров через сутки после ЭКПСС в группе больных сепсисом. В то же время реакция бластной трансформации Т-лимфоцитов не изменялась, регуляторный индекс Т-хелперы/Т-супрессоры достоверно отличался от нормы; процент фагоцитоза достоверно не изменялся.

Высокий клинический эффект ЭКПСС подтвержден в исследовании Р.Я.Выговского (1990). Новым явилось доказательство сорбции ксеноселезенкой аутоантител, снижающей интенсивность аутоагрессивных реакций. Наиболее эффективно применение ЭКПСС в лечении ГВЗ, вызванной кокковой микрофлорой. По мнению автора, эффективность ЭКПСС можно определить по ряду лабораторных показателей: количеству моноцитов и лимфоцитов, активности гиалуронидаз, уровню маркеров синдрома эндотоксической интоксикации билирубина и молекул средней массы в периферической крови.

Для упрощения проведения ЭКПСС автор предложил оригинальный рецепт консервирующего раствора для свиной селезенки, позволяющий сохранить ее детоксицирующие и другие свойства в течение 24 ч (+4°C).

Исследования Г.А.Витязева, А.А.Макарова (1992) показали высокую эффективность ЭКПСС в комплексном лечении больных перитонитом. Получен выраженный клинический эффект у 70 из 87 больных. Улучшение состояния сопровождалось ликвидацией нарушений функций ЦНС, стабилизацией гемодинамики и дыхания, восстановлением перистальтики кишечника. Из результатов лабораторных тестов обращает на себя внимание значительное уменьшение концентрации средних молекул, снижение лейкоцитарного индекса интоксикации, нормализация числа лейкоцитов крови, увеличение времени выживания парameдий, возрастание числа лимфоцитов и их субпопуляций, усиление фагоцитарной активности клеток.

Оригинальным в работе С.Н.Стяжкиной (1991) явилось клиническое применение перфузата свиной селезенки, полученного на основе раствора декстрана. Было доказано, что клинические, гематологические, иммуноло-

гические и другие показатели эффективности лечения были близки к таковым в группе, в которой проводилось ЭКПСС.

Высокая клиническая, гемокорригирующая, иммуностимулирующая, детоксицирующая и прочая эффективность ЭКПСС побудила исследователей пойти на другие способы применения селезенки. Так, Г.А.Витязев и А.А.Макаров (1992) в эксперименте, а затем и в клинике исследовали эффективность перфузатов ксеноселезенки на проявления септического состояния. Было установлено, что эффективность перфузата приближается к эффективности ЭКПСС по ряду показателей, что связано с продукцией ксеноселезенкой биологически активных веществ, стимулирующих реакции фагоцитоза (Стяжкина С.Н., 1991; Мануйлов Б.М., 1985), факторов гуморальной защиты (Оржеховская И.Т., 1987) и др.

Очевидно, что одним из факторов положительного влияния ЭКПСС при гнойно-септических заболеваниях является продукция веществ, обладающих бактерицидными и иммуностимулирующими свойствами. Как показывают наблюдения, однократного проведения ЭКПСС бывает недостаточно для получения стойкого клинического эффекта, а повторное - технически затруднено и может потенциально вызвать аллергические реакции. Поэтому большой интерес представляют работы по комплексному использованию ЭКПСС с последующим введением перфузата селезенки, что приводит к резкому снижению бактериемии и токсемии. Для пролонгирования клинического эффекта больным вводят перфузат нормальной селезенки, который стимулирует фагоцитарные реакции, поддерживает функциональную активность Т- и В-систем лимфоцитов. Это направление представляется перспективным и интенсивно развивается в последние годы.

Б.М.Мануйлов (1986) детально проанализировал эффективность применения перфузата из ксеноселезенки. Указанный метод автор обосновывает наличием противопоказаний к проведению ЭКПСС (анемия, гипотония, тромбоцитопения и др.).

Перфузаты вводились 66 больным с ГВЗ в объеме 200-300 мл на фоне комплексного лечения. В результате 55 больных выздоровели, а 11 - умерли. Позитивная динамика лабораторных показателей тесно коррелировала с клиническим улучшением у 80% больных в первые сутки лечения перфузатом: появлялись аппетит, прилив сил, улучшался сон; при нарушении сознания наступало его прояснение. Половина больных с гнойно-септическими осложнениями абдоминальной области отмечала исчезновение болей в области живота. В то же время у больных с полностью исчерпанными компенсаторными резервами организма и выраженными нарушениями в печени, почках и других органах использование перфузатов, как и ЭКПСС, оказалось недостаточным для излечения. Побочные явления наблюдались у 5 больных при внутривенном введении селезеночного перфузата и носили аллергический характер (озноб, повышение температуры, гиперемия кож-

axborot-resurs markazi

315341

ных покровов). Они купировались введением десенсибилизирующих средств. Автор подчеркивает, что использование ЭКПСС и селезеночного перфузата необходимо проводить в комплексе с антибактериальной, инфузионной, заместительной, антиферментной и другой терапией. Важное звено лечения - своевременная и радикальная санация гнойного очага.

В результате проведенного лечения летальность уменьшилась вдвое, а продолжительность стационарного лечения сократилась в среднем на 4 дня. В механизме клинического эффекта ЭКПСС и внутривенной инфузии селезеночного перфузата лежит выраженный иммуномодулирующий эффект, который проявился в нормализации показателей иммунитета. Автор обнаружил бактерицидные свойства перфузата по отношению к золотистому стафилококку, кишечной палочке, протее и палочке сине-зеленого гноя. Было доказано, что применение перфузата ксеноселезенки совместимо с гемосорбцией и усиливает ее клинический эффект.

С целью повышения сорбирующих свойств селезенки В.Г.Ваневский и соавт. (1989), М.С.Маргулис и соавт. (1990), И.В.Дмитров (1989) предложили использовать для ксеносорбции не цельную селезенку, а ее криостатные срезы толщиной 2-4 мм. Преимуществом указанного подхода оказалась криоконсервация селезенки, упрощающая ее применение в клинической практике.

Близко по своей сущности использование ксеноселезенки после ее фрагментации, что, по мнению исследователей, усиливает ее десорбирующую функцию. Однако с таким выводом согласиться трудно, поскольку результаты оценки применения фрагментов и цельной селезенки сходны и достоверно не различаются.

М.С.Маргулис и соавт. (1990) проводили больному с уросепсисом гемоперфузию через фрагменты ксеноселезенки. Биогемосорбцию осуществляли через специальные капсулы, содержащие по 20 г селезеночных фрагментов и 10 г активированного угля. Процедура продолжалась 4 ч - по часу на каждую капсулу. Через сутки после сорбции общее состояние больного заметно улучшилось, кровь стала стерильной, снизилась температура тела, уменьшилось содержание лейкоцитов. По мнению авторов, новый метод перспективен, поскольку упрощает подготовку и использование донорской селезенки и позволяет значительно продлить время сеанса биогемосорбции без отрицательных последствий.

Таким образом, десятилетний опыт применения ЭКПСС показал, что оно является одним из перспективных методов эфферентной медицины. Выраженный клинический эффект наблюдается уже в первые сутки и сохраняется несколько дней, что продемонстрировано при различных заболеваниях с гнойно-септическими осложнениями у взрослых. Гемоперфузия проводилась через цельную селезенку, применялись ее срезы и фрагменты, а также перфузаты из ксеноселезенки. Предположительно, механизм дейст-

вия ЭКПСС и его модификаций включает детоксикацию, бактерицидность, стимуляцию факторов резистентности организма, иммунокоррекцию. Однако отсутствие объективных и экспрессных критериев оценки эффективности ЭКПСС не позволяет раскрыть все звенья мощного саногенетического механизма, индуцированного действием ЭКПСС. Тем не менее отсутствие серьезных осложнений при ЭКПСС в отличие от других эфферентных методов (гемосорбции и гемодиализа), его доступность и физиологичность раскрывают широкие возможности применения метода в медицинской практике.

При анализе литературы нам удалось найти лишь единичные работы по применению ЭКПСС у детей старшего возраста, что, видимо, связано с трудностями в технике подключения селезенки и вероятностью осложнений из-за малого объема циркулирующей крови у детей.

ГЛАВА II

РАЗРАБОТКА ПОКАЗАНИЙ К СПЛЕНΟΣОРБЦИИ ПРИ ГНОЙНО- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

Обследовано 229 детей: 40 - практически здоровых (контрольная группа) и 189 - больных ГВЗ, из которых 133 - больных ОГО и 56 - ОДП. Возраст обследованных от 6 мес до 14 лет; мальчиков было 64%, девочек - 36%.

Больные находились на стационарном лечении в отделениях экстренной и гнойной хирургии (зав.отд. - М.У.Супанкулов), торакальной хирургии (зав. - Э.Э.Кобиров), анестезиологии и реаниматологии (зав. - доц. В.А.Рязанцев) Самаркандского областного научно-учебно-лечебного объединения "Детская хирургия" (ген. директор - проф. А.М.Шамсиев) в период 1988-1994 гг. При поступлении в стационар больные проходили комплексное обследование, включающее клинические, общелабораторные, рентгенологические, УЗИ, иммунологические, токсимические, бактериологические и другие методы. Основной контингент больных ОГО составляли дети в возрасте 7-14 лет; локальная форма ОГО была у 67 детей (50%), септикопиемическая - у 56 (42%), токсическая - у 10 (8%).

Основным этиологическим фактором обследованных больных с ГВЗ являлся золотистый стафилококк, который зарегистрирован методом бактериального посева в 50% случаев и методом АСЛ - в 77%. По локализации процесса больных разделили следующим образом: бедренная кость - 33%, большеберцовая - 29%, плечевая - 7%, другие трубчатые кости - 23%, плоские кости - 8%.

Среди факторов, предшествующих ОГО, установлены: анемия - 52%, травма - 51%, вирусные и бактериальные инфекции - 30% и др. Больные поступали в стационар через 7-10 дней от начала заболевания, а нередко - на 20-е сутки. Основной контингент больных ОДП составляли дети до 3 лет.

Наибольшая частота заболеваний наблюдалась в зимне-весенний период (60%). Основная часть больных (80%) поступила в первые 3 недели от

начала заболевания.

Наиболее частые предшествующие факторы ОДП - анемия (55%), рахит (44%), гипотрофия (30%), экссудативный диатез (10%).

Больные ОДП распределились по формам заболевания: гнойный плеврит - 33 (58%) и пиопневмоторакс - 23 (42%).

Как было представлено в обзоре литературы, ОГО - это мультифакторное заболевание со сложным, во многом неясным патогенезом, характеризующееся вовлечением в патологический процесс не только костного мозга, но и всех важнейших систем организма; оно является одним из наиболее тяжелых гнойно-септических заболеваний детей. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в диагностике и лечении, пока не удается предотвратить переход местного процесса в токсическую и септикопиемическую формы, при которых довольно быстро исчерпываются компенсаторные возможности организма, состояние детей прогрессивно ухудшается и часто заканчивается летальным исходом.

Среди эфферентных методов лечения, выводящих вредные вещества, выделяется ЭКПСС, поскольку подключение к сосудистому руслу биологического объекта (селезенки) позволяет получить эффекты, недостижимые при использовании аппаратов: детоксикационные, антибактериальные, гемостабилизирующие, иммунокорректирующие и др. Специальными исследованиями было доказано, что ЭКПСС имеет выраженное положительное дистанционное действие, поскольку снятие интоксикационного синдрома восстанавливает активность собственных детоксицирующих систем организма: печени, селезенки, почек, кишечника. Вместе с тем из селезенки вымываются биологически активные вещества, положительно влияющие на фагоцитоз и бактерицидную силу сыворотки во всем организме.

Важным аспектом является разработка достаточно четких показаний и ограничений к применению ЭКПСС у взрослых и тем более у детей. Однако литературные источники лишь частично освещают этот вопрос. Поэтому необходимо было в первую очередь разработать объективные показания для применения спленосорбции в детской хирургической практике при ОГО и других гнойно-септических заболеваниях. Под нашим наблюдением было 189 детей: 133 (70%) больных ОГО и 56 (30%) больных ОДП. В комплексном исследовании использованы общеклинические подходы с учетом рекомендаций Г.И.Акжигитова и соавт. (1986) и С.Р.Рахимова (1988), а также современные иммунологические и токсикологические тесты.

Все больные обследовались в динамике: при поступлении в стационар, через 7-10 и 14-20 дней.

Важный фактор - срок поступления больных. В наших наблюдениях больные часто поступали в клинику через 7-10, а нередко - через 20 сут от

начала болезни. Несвоевременная диагностика и неадекватное лечение (до поступления в стационар), которое заключалось лишь во вскрытии флегмоны, создавали условия для прогрессирования патологического процесса: увеличивалось число больных с токсической - 10 (8%), септикопиемической - 56 (42%) и локальной - 67 (50%) формами заболевания; часто отмечались метастазирование инфекции с формированием гнойных очагов в разных органах, осложнения ОГО присоединением гнойной деструктивной пневмонии, поражением почек, печени, миокарда, кишечника и др. ОДП протекала с преобладанием токсикосептического синдрома и выраженной дыхательной недостаточностью.

Наши наблюдения свидетельствуют о том, что ОГО наиболее часто поражает бедренную (33%), большеберцовую (29%) и плечевую (7%) кости, на другие трубчатые - приходится 23% и плоские кости - 8%, то есть первые две кости скелета были поражены у 2/3 больных остеомиелитом. Как правило, чем длиннее кость, тем чаще она поражается воспалительным процессом, очевидно, вследствие оседания гноеродных бактерий в кости. Скорее всего поражается отдел кости с лучшим кровоснабжением: при поражении бедра патологический процесс локализуется в нижней трети в 60%, в верхней трети - в 31% и на всем протяжении - в 9%; в большеберцовой кости наибольшая частота поражений приходится на верхнюю треть. У 9% больных регистрировалось множественное поражение костей.

Тщательный сбор анамнеза позволил обнаружить факторы, предшествующие остеомиелиту, а возможно, и провоцирующие его возникновение. Предшествующая травма отмечалась более чем у половины больных, естественно не исключалось и наличие скрытой инфекции; предшествующие бактериальная и вирусная инфекции выявлены у одной трети больных.

Анализ литературы и собственные наблюдения показали, что преморбидным фоном ОГО часто служат инфекции, которые проявляются под влиянием травмы, охлаждения и других провоцирующих факторов (табл. 2).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АСЛ ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

Этиологическим фактором ОГО, как правило, является стафилококк, однако нередко эту роль выполняют протей, синегнойная

палочка, стрептококки или их ассоциации (см. главу I).

В наших исследованиях бактериологические посевы отделяемого ран и аспиратов костно-мозгового канала подтвердили ведущую роль стафило-

кокка при ОГО у 50%. кишечная палочка выявлялась у 10%, стафилококк + кишечная палочка - у 5%; роста не обнаружено у 35% больных, что объясняется поздним поступлением их в стационар и предварительным антибактериальным лечением. С целью повышения выявляемости возбудителя, а также расширения его видового спектра мы впервые при ОГО у детей применили метод определения антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ), реагирующих с антигенами из бактерий, которые, по данным литературы, относятся к возбудителям ОГО (рис.1).

Таблица 2

**Факторы,
предшествующие острому гематогенному
остеомиелиту у детей**

Фактор	Количество наблюдений
Травма	68 (51)
Охлаждение	3 (2)
Экзогенные инфекции (подкожные гнойники, фурункулы, импетиго, экскориации и другие поражения кожи)	9 (7)
Инфекционные заболевания (корь, скарлатина, ветряная оспа и др.)	15 (11)
Заболевания дыхательных путей	7 (5)
Ангина	8 (6)
Воспаление среднего уха	1 (1)
Анемия	69 (52)
Не отмечено	23 (17)

Примечание. В скобках указан процент.

АСЛ (рис.2) определяли в первые часы поступления больных в стационар и установили: реагирующие с антигенами из протей составляют 23%, из кишечной палочки - 23%, из стрептококков - 36%. Причем преимущественная

реакция отмечалась с золотистым стафилококком (77%). Важно отметить, что стафилококковая моноинфекция наблюдалась только у 23% , чаще всего регистрировалась ассоциация микробов - у 60% больных (стафилококк + протей + кишечная палочка; стафилококк + кишечная палочка; стафилококк + стрептококк). Было отмечено, что практически у всех больных с положительными результатами бактериального посева на стафилококк реакция АСЛ была положительной со стафилококковым антигеном. В то же время использование метода АСЛ позволило зарегистрировать наличие стафилококка в организме на 27% больше . Высокую чувствительность метода подтверждает определение среднего содержания лимфоцитов, реагирующих с указанными антигенами (табл.3).

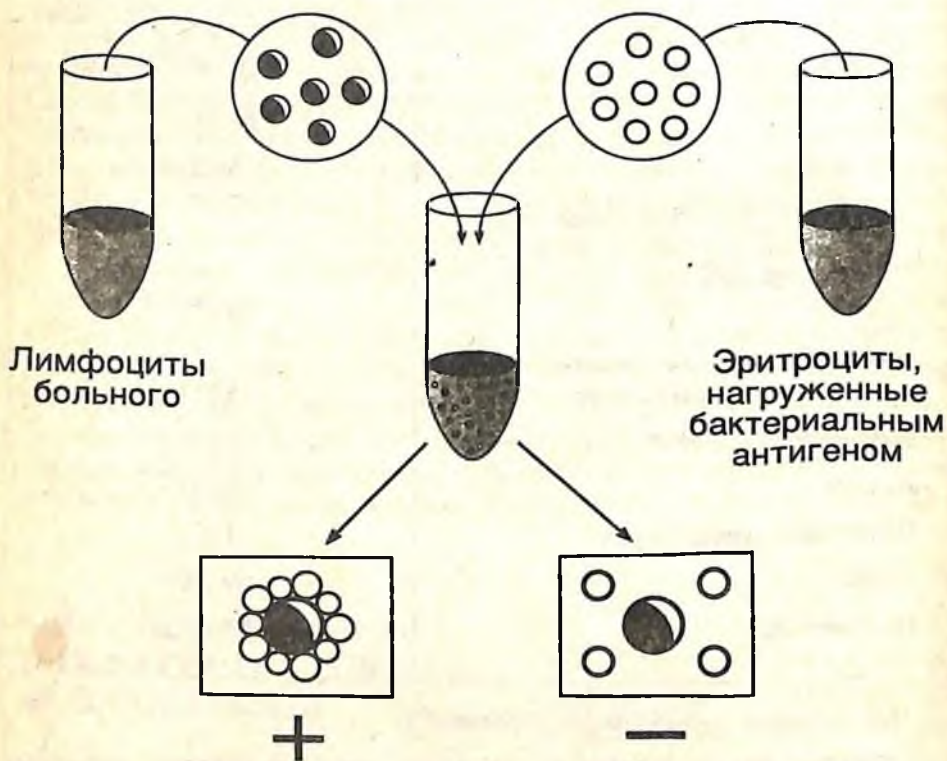


Рис. 1. Регистрация возбудителей ГВЗ методом АСЛ. (принцип метода).

Таблица 3

Регистрация в крови больного антигенсвязывающих лимфоцитов, реагирующих с антигенами возбудителей болезни

№ п/п	Антигены	ОГО, %	Частота регистрации	Здоровые, %	Различие, кратн.
1.	Стафилококк золотистый	4,7 ± 0,06*	77	1,25 ± 0,3	3,8
2.	Стрептококк	1,6 ± 0,03*	36	1,1 ± 0,2	1,5
3.	Кишечная палочка	2,5 ± 0,01*	23	1,45 ± 0,3	1,7
4.	Протей	3,3 ± 0,04*	23	2,1 ± 0,4	1,6

* Достоверность различий между больными и здоровыми.



▨ – АСЛ с антигенами возбудителя

■ – Бактериальный посев

Рис. 2. Частота регистрации возбудителей ГВЗ методами АСЛ и бактериального посева.

В контрольной группе определялось в среднем 1,1-1,3% лимфоцитов, реагирующих с указанными антигенами, в то время как у больных ОГО реакция на стрептококк была усилена в несколько раз, особенно на золотистый стафилококк. Следовательно, у больных ОГО отмечено наибольшее возрастание в крови лимфоцитов со стафилококком: $4,7 \pm 0,06\%$ с индивидуальными колебаниями 2-15%. У одной больной (13 лет; диагноз - ОГО правой бедренной кости, септикопиемическая форма и двусторонняя септическая пневмония) их содержание в крови составило 43%, в то время как с другими бактериальными антигенами реакции не возникло.

Таким образом, метод регистрации АСЛ обладает более высокой чувствительностью по сравнению с бактериальным посевом, позволяет выявлять ассоциации возбудителей болезни. Результат определения АСЛ получают через несколько часов после поступления больного в стационар, что дает возможность немедленно начать антибактериальную терапию.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У всех больных ОГО был

выражен болевой синдром, возникающий при движении, часто по-

стоянный, распирающего характера, в связи с чем конечность свисает. Большинство больных предъявляло жалобы на боли во всей конечности. При осторожной перкуссии удавалось выявить наибольшую болезненность над очагом поражения. Движения пораженной конечности чрезвычайно болезненны и поэтому ограничены или невозможны. Больные придавали конечности вынужденное положение; так, при остеомиелите бедра нога согнута в коленном и тазобедренном суставах и несколько ротирована наружу. Продолжительность боли связана с развитием гнойного процесса, сопровождающегося гипертензией. Наиболее интенсивные боли отмечены при эндомедулярном процессе. Они стихали после хирургической декомпрессии либо после прорыва гноя в мягкие ткани. У отдельных больных болевой синдром не был выражен, в таких случаях нередко возникали диагностические ошибки, поскольку боль является ведущим симптомом болезни.

Частый симптом болезни - отек мягких тканей, который постепенно распространяется на всю конечность. При большом отеке кожа лоснится, в ней просвечивают поверхностные венозные сплетения. Инфильтрат быстро увеличивается и захватывает мышцы и подкожную жировую клетчатку, часто кожа над инфильтратом краснеет, появляются флюктуация и другие признаки гнойного расплавления мягких тканей.

Важным признаком болезни является повышение температуры тела от 38° до 40-41°С. Особенность гипертермии при ОГО - ее стойкость к применению антипиретиков.

Пульс увеличивается на 50-60 в 1 мин, слабого наполнения, поверхностный. Тоны сердца приглушены, как правило, трудно различимы. На ЭКГ отмечается снижение зубцов S, T ниже изоэлектрической линии, вплоть до сглаженности и уплощения зубца T. Симптомы сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности проявляются более чем у половины больных: цианоз носо-губного треугольника, раздувание крыльев носа, учащение дыхательных движений на 15-20 в 1 мин. У 15 больных при поступлении отмечалось коллаптоидное состояние.

Выявлены симптомы нейротоксикоза: бред, сильные головные боли, ригидность затылочных мышц, рвота, помрачение сознания.

Одно из проявлений септического состояния - округлые красные пятна на коже (2-4 мм), исчезающие при надавливании.

Известно, что инфекционно-токсические процессы связаны с анемией, которая развивается из-за укорочения жизни эритроцитов. Анемия у наших больных развивалась через 10-12 сут после начала болезни, причем исходно у половины остеомиелит возник на фоне анемии. Она сопровождалась лимфоцитозом и эозинофилиезом, характеризуя напряженность иммунных и аллергических процессов.

Из 66 больных с токсической и септикопиемической формами ОГО трубчатых костей мы отмечали: токсическую нефропатию - у 5 (8%) детей, лейкоцитурию - у 26 (39%), микрогематурию - у 14 (21%); в мочевом осадке - белок, эпителиальные клетки и цилиндры. У многих нарушено функциональное состояние почек в виде олигурии. Указанные осложнения инфекционного процесса усиливали интоксикацию за счет накопления азотистых шлаков, что, в свою очередь, отрицательно влияло на костно-мозговое кроветворение.

Отрицательно влияли на течение болезни токсические поражения печени, устанавливаемые, в основном, по лабораторным тестам: снижалась активность трансаминаз, повышалась концентрация билирубина, а на более поздних стадиях - регистрировались гипогликемия и протеинурия. Поражение печени снижает ее детоксикационный потенциал, что приводит к усилению гнойно-септического синдрома. К одним из его признаков относится паралитическая кишечная непроходимость, которая дополняет клиническую симптоматику ОГО. У 6 (4,5%) больных были отмечены рвота, боли в животе, у некоторых - положительный симптом Щеткина-Блумберга и другие симптомы острого живота. Указанная клиническая картина может стать источником диагностических ошибок. Нарушение

моторики кишечника вносит дополнительный вклад в общий интоксикационный синдром.

Заметно нарушается психическое состояние больных: возбуждение или апатия, неадекватность поведения, иногда развивался психоз.

Вторичная деструктивная пневмония отмечается только при тяжелых формах ОГО. Ее диагностировали по данным рентгенографии грудной клетки и клинико-лабораторных исследований: в первые 10 сут от начала основного заболевания деструктивный процесс в легких развивался у 17 больных (13%), в течение 2 нед - у 4 (3%); причем у 7 детей (5%) он был двусторонним. Поздние осложнения со стороны легких возникали при септикопиемической и токсической формах.

Под нашим наблюдением находилось 56 детей, больных ОДП. В возрасте до 3 лет было 76% больных; гнойный плеврит составлял 58%, пиопневмоторакс - 42%. Содержимое плевральной полости подвергали бактериологическому исследованию: в 54% обнаружен стафилококк, в 12% - протей, кишечная и синегнойная палочки, в 34% посевы оказались отрицательными.

Высокая частота отрицательных бактериологических исследований объясняется поздним поступлением больных в специализированный стационар и предварительным введением антибиотиков. В клиническом течении ОДП на фоне основной патологии преобладают токсико-септический синдром и явления дыхательной недостаточности. В акте дыхания участвовали вспомогательные мышцы - имелось втяжение грудины и краев ребер.

Перкуторно устанавливалось укорочение легочного звука; аускультативно - некоторое ослабление дыхания, от нежных крепитирующих хрипов до обильных пузырчатых. Решающее значение для диагностики ОДП имеет рентгенография: на обзорной рентгенограмме больного в вертикальном положении определяется форма плевральных осложнений: наличие напряженного, ненапряженного пневмоторакса, пиоторакса, пиопневмоторакса, смещение органов средостения в противоположную от поражения сторону легочная ткань, как правило, коллабирована. Приведем пример.

Больной Э. О. 7 лет, поступил в отделение детской реанимации на 18-е сутки от начала заболевания. Состояние крайне тяжелое, температура тела 39,6°C, одышка, дыхание до 60 раз в мин. В легких слышны жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы, слева ослабленное дыхание. Пульс частый, 150-160 в 1 мин., слабого наполнения и напряжения, тоны сердца приглушены. Больной предъявляет жалобы в области правой голени: припухлость, покраснение, резкую болезненность. На рентгенограмме больного в вертикальном положении выявлен выпот в плевральной полости слева. Легочная ткань слева коллабирована. Диагноз: острый

гематогенный остеомиелит правой большеберцовой кости, септикопиемическая форма. Вторичная деструктивная пневмония, гнойный плеврит слева. После подготовки произведена операция: вскрытие остеомиелитической флегмоны с множественными остеоперфорациями правой большеберцовой кости и установлением игл 2. Слева по IV межреберью обнаружен торакоцентез, дренирована плевральная полость, добыто около 200 мл жидкого гноя. После комплексного лечения, включающего антибиотики, дезинтоксикационные средства, неоднократное переливание крови и плазмы, спленосорбцию, больной на 48-е сутки выписан домой.

ИММУННЫЙ СТАТУС

По современным представлениям, в развитии ГВЗ противодействуют два фактора: возбудитель болезни и защитные силы организма. Факторы резистентности включают несколько компонентов, взаимодействующих друг с другом: системы фагоцитов, Т-, В-, О-лимфоцитов и стволовых клеток. Все указанные популяции лимфоцитов и фагоцитов происходят из единой стволовой клетки, постоянно генерируемой в костном мозгу. Возбудители болезни приобрели в процессе эволюции способность "выключать" иммунную систему, ослабляя ее защитную роль, что в конечном итоге позволяет микробу решить главную задачу - дать потомство. В свою очередь макроорганизм стремится к восстановлению функции иммунной системы и развитию полноценного ответа, предназначенного для санации организма от бактерий.

Успехи клинической иммунологии, отмеченные в последнее 10-летие, позволяют подойти с новых позиций к изучению проблем пато- и саногенеза. Оценка иммунного статуса достигается изучением важнейших систем иммуногенеза: функциональной активности Т-системы лимфоцитов с учетом иммунорегуляторных Т-супрессоров и Т-хелперов; В-системы лимфоцитов, способной продуцировать антитела (определяется по содержанию в крови иммуноглобулинов основных классов); циркулирующих иммунных комплексов, уровень которых отражает сразу два процесса - продукцию антител и скорость их выведения фагоцитами, от активности которых во многом зависит защита организма от инфекций.

Среди новых методов изучения иммунной системы необходимо отметить регистрацию антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ), которые циркулируют в кровотоке. Их содержание отражает общее количество лимфоцитов, включенных в иммунный ответ против конкретного антигена.

Мы комплексно и углубленно исследовали иммунную систему больных ОГО и ОДП по важнейшим показателям. Было установлено, что у детей

контрольной группы в возрасте, соответствующем таковому у больных, в крови содержится в среднем $58,6 \pm 0,84\%$ Т-лимфоцитов. Для использования этого показателя в качестве норматива необходимо было рассчитать значения $M \pm 2\sigma$, в границы которых входят 95% всех вариантов изучаемого ряда. Очевидно, что показатели, выходящие за пределы указанных границ, можно считать отклонениями от нормы, то есть положительными пробами. У больных ОГО среднее содержание Т-лимфоцитов было на 15% ниже, чем у здоровых, и составило $43,9 \pm 1,2\%$ с индивидуальными колебаниями 32-69% (табл.4).

Таблица 4

Иммунный статус и токсемия у больных ОГО при поступлении в стационар (относительные показатели)

Тест	ОГО	ППП	Здоровые
Т-лимфоциты, %	$43,9 \pm 1,2^*$	82	$58,6 \pm 0,84$
Т-хелперы, %	$36,5 \pm 0,8^*$	70	$45,0 \pm 0,66$
Т-супрессоры, %	$5,1 \pm 0,3^*$	57	$8,0 \pm 0,4$
В-лимфоциты, %	$12,3 \pm 0,6$	-	$11,9 \pm 0,9$
IgA, г/л	$1,0 \pm 0,11$	-	$1,0 \pm 0,06$
IgM, г/л	$0,9 \pm 0,02$	-	$0,9 \pm 0,1$
IgG, г/л	$7,7 \pm 0,2^*$	-	$9,2 \pm 0,4$
ЦИК, ед.	$16,5 \pm 0,9^*$	-	$7,1 \pm 0,3$
Фагоциты, %	$30,6 \pm 0,6^*$	-	$37,0 \pm 0,9$
Токсемия, ед.	$47,5 \pm 1,2^*$	100	$22,0 \pm 0,6$

* Достоверные отличия от показателей контрольной группы;
ППП – процент положительных проб.

Расчеты процентов положительных проб показали, что число больных с содержанием в крови Т-лимфоцитов, меньшим значений $M \pm 2\sigma$, то есть ниже 50%, составляло 82%; иными словами, у большинства больных с ОГО был Т-иммунодефицит. Пул Т-лимфоцитов составляют две субпопуляции - Т-хелперы и Т-супрессоры, которые выполняют противоположные иммунорегуляторные функции: стимулируя и подавляя иммунный ответ. Так, содержание T_x у больных ОГО составило в среднем $36,5 \pm 0,8\%$ (индивидуальные колебания - 30-53%), что на 8,5% ниже показателей здоровых детей. Положительными пробами у больных считали T_x ниже 39%; таких

больных было 70%. Близка картина, характеризующаяся как Т-иммунодефицит, при определении Т-супрессоров: у здоровых – $8,0 \pm 0,4$ %, у больных – $5,1 \pm 0,3$ % ($P < 0,001$). Пробы положительные (менее 5%) у 57% больных.

Анализ абсолютных значений Т-лимфоцитов, T_x и T_c показал общие закономерности: у подавляющего большинства больных ОГО в крови резко снижено количество Т-лимфоцитов, T_c и T_x (табл.5). Такое состояние характеризуется как тотальный Т-иммунодефицит. В показателях содержания В-клеток и их продукции - иммуноглобулинов А и М - больших различий между здоровыми и больными детьми не установлено, но у последних зарегистрировано достоверное снижение продукции иммуноглобулина G или его ускоренное выведение. Так, если у здоровых этот показатель составил $9,2 \pm 0,4$ г/л, то у больных - $7,7 \pm 0,2$ г/л ($P < 0,001$).

Несмотря на нормальное содержание иммуноглобулинов А и М и даже

Таблица 5

Иммунный статус у больных ОГО при поступлении в стационар (абсолютный показатель в 1 мкл крови)

Тест	ОГО	Здоровые
Т-лимфоциты	1270 ± 100	1670 ± 90
Т-хелперы	1060 ± 30	1300 ± 80
Т-супрессоры	150 ± 10	220 ± 13
В-лимфоциты	360 ± 100	330 ± 30
Фагоциты	$2400 \pm 50^*$	1390 ± 60

* Достоверные отличия от показателей контрольной группы.

пониженное количество иммуноглобулинов G, гуморальная иммунная реакция развивается против возбудителя болезни, а также против продуктов тканевой деструкции, о чем свидетельствует резкое увеличение циркулирующих иммунных комплексов: $16,5 \pm 0,9$ ед. против $7,1 \pm 0,3$ ед. ($P < 0,001$). Увеличенное количество иммунных комплексов может быть вызвано сниженной функциональной активностью клеток ретикулоэндотелиальной системы, имеющих на поверхности FC-рецепторы, способные связывать иммунные комплексы, пиноцитировать и разрушать их. В этом плане представляется интересным определение относительного и абсолютного количества фагоцитов, находящихся в непосредственном контакте с ЦИК. Их относительное количество у больных было достоверно ниже, чем у здоровых: $30,6 \pm 0,6$ против $37,0 \pm 0,9$ % ($P < 0,001$). В то же время организм компенсирует относи-

тельный недостаток фагоцитов увеличением их абсолютного количества. Таким образом, в иммунной системе больных острым гематогенным остеомиелиитом отмечаются выраженные отклонения от нормы: резкое снижение относительного и абсолютного значений T_x и T_c , относительное снижение количества фагоцитов и иммуноглобулинов G с одновременным нарастанием концентрации ЦИК.

ТОКСЕМИЯ

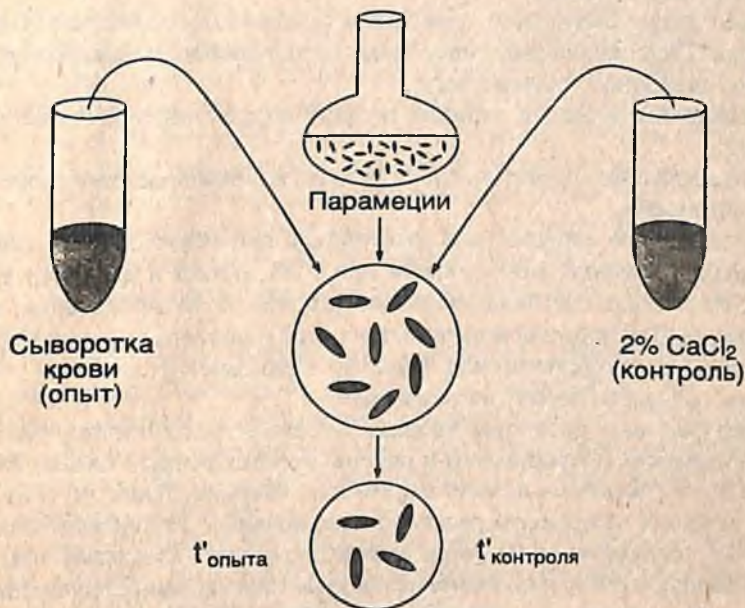
Известно, что в основе патогенеза ГВЗ, в частности, ОГО и

ОДП лежит септико-токсический синдром, который имеет широкий спектр клинической симптоматики. Многие годы клиницисты стремились найти способ количественной регистрации степени интоксикации. Наиболее известным из них является метод Кальф-Калифа (1941), который основан на определении соотношений зрелых и юных лейкоцитов и выведении лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ). Однако этот метод регистрирует только реакцию костного мозга на интоксикацию. Изучая литературу, мы обратили внимание на парамецийный тест, который применялся для определения токсемии после облучения, ожогов, онкологических заболеваний и др. Усовершенствование метода - определение срока гибели 50% парамеций в культуре, а также введение стандартного токсического раствора позволили Ф.Ю.Гарибу и соавт.(1972) повысить чувствительность парамецийного теста, достаточную для количественной регистрации токсемии, обусловленной факторами эндо- и экзогенного происхождения (бактериальные токсины, продукты тканевой деструкции, протеолитические ферменты, продукты нарушенного метаболизма). Для определения токсемии в культуре парамеций у больных ОГО и ОДП мы исследовали сыворотку их крови в первые сутки поступления в стационар (рис.3). Для контроля изучены сыворотки практически здоровых детей, токсичность которых находилась в пределах 13-28 ед. со средним значением $21,0 \pm 0,9$ ед. Изучение сывороток больных детей показало, что их токсичность в 2,2 раза выше показателей здоровых. Индивидуальные значения токсемии находились в пределах 26-66 ед.; среднее значение токсемии у больных ОГО составило $47,5 \pm 1,2$ ($P < 0,0001$) у больных ОДП - $43,2 \pm 1,3$ ед.

Стремясь разработать объективные показания к проведению спленосорбции, мы сопоставили тяжесть состояния больных со степенью токсемии, определенной в культуре парамеций. В наших исследованиях токсическая и токсикосептическая формы болезни отмечены у 1/3 больных, а местноочаговая - у 2/3; в первой группе среднее значение токсемии составило $59,4 \pm 1,2$ с

индивидуальными колебаниями 49-69 ед., а в группе контроля - соответственно $40,6 \pm 0,62$ и 26-46 ед. ($P < 0,001$).

Наши исследования и клинический опыт свидетельствуют, что показатели токсичности сыворотки больных ОГО количественно отражают тяжесть течения болезни.



Время гибели 50% парамеций, сек.

Рис. 3. Метод регистрации токсемии в культуре парамеций.

ТРАДИЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Методы лечения ГВЗ обсуждаются несколько последних десятилетий. Отмечаются расхождения в определении объема хирургического вмешательства в очаг воспаления, однако в целом программа лечения основывается на идеях, разработанных более 40 лет назад и поддерживаемых отечественными хирургами: воздействие на макроорганизм, очаг поражения и микроорганизм.

На макроорганизм воздействуют с учетом нарушений, выявленных у конкретного больного. У многих больных с генерализованной формой ОГО обычно отмечают обезвоженность организма и затруднение перифери-

ческого кровообращения, возникающие на фоне выраженной токсемии. Поэтому цель воздействия на макроорганизм при ОГО - снять интоксикацию, устранить или уменьшить острые нарушения жизненно важных функций, повысить силы больного и подготовить его к операции.

В наших исследованиях интенсивная терапия проводилась по трем основным направлениям:

- коррекция нарушений гомеостаза (водно-электролитный баланс, гиповолемия, интоксикация, гипертермия, нарушение микроциркуляции и кислотно-щелочного равновесия);

- симптоматическая терапия острых нарушений жизненно важных функций;

- поддержание энергетического баланса и повышение иммунорезистентности организма.

Интенсивную терапию мы расценивали как обязательный компонент экстренных лечебных мероприятий при ГВЗ, объем и характер которых зависят от тяжести состояния больного, длительности заболевания, наличия осложнений. Для инфузий большинству детей младшего возраста проводили катетеризацию подключичной вены по Сельдингеру, а детям старшего возраста - пункцию периферических вен.

Инфузионные растворы вводили с учетом массы тела ребенка, его физиологических потребностей и патологических потерь. Объем вводимой жидкости рассчитывали по нормограммам (Абердин, Томпсон, 1961).

В качестве стартового раствора, как правило, использовали глюкозу, белковые препараты (альбумин, аминазол, нативную плазму или свежезаготовленную кровь) и низкомолекулярные или средномолекулярные полимеры, оказывающие детоксикационное действие (гемодез, реополиглюкин, реоглюман) в дозе 10 мл/кг. Остальная часть расчетного объема жидкости восполнялась необходимыми растворами электролитов и глюкозы.

Назначались также диуретики в возрастной дозе. Большое внимание уделялось симптоматической терапии острых нарушений функций жизненно важных органов, включающей коррекцию гипертермии, сенсibilизации и других патологических реакций. При развитии гипертермии назначали комплексное лечение: оксигенотерапию, физические методы охлаждения, медикаментозное воздействие.

Для поддержания энергетического баланса и стимуляции метаболических процессов применялись парентеральное питание, витаминотерапия (В₆, В₁₂, В₁, С). Специфическая иммунотерапия проводилась введением антистафилококковой плазмы, стафилококкового анатоксина и др.

Осуществляя программу лечения больного ОГО, мы стремились с первого же часа его поступления в стационар назначать антибиотики, поскольку убедились в том, что чем раньше ребенок их получал, тем эффективнее было проводимое лечение. Ранняя целенаправленная антибио-

тикотерапия возможна только при определении возбудителя. С этой целью мы впервые разработали способ быстрой регистрации возбудителя болезни путем определения в крови антигенсвязывающих лимфоцитов, реагирующих с бактериальными антигенами возбудителей остеомиелита. Определив вид возбудителя, мы назначали соответствующую антибиотикотерапию, индивидуальное бактериальное лечение. При генерализованной форме болезни, фактически служащей проявлением септического процесса, больным назначали сочетание наиболее эффективных антибиотических препаратов. При получении результатов бактериального посева с определением чувствительности возбудителя назначали целенаправленный антибиотик (взамен применения двух и более препаратов), что уменьшало побочное действие на организм. Антибиотики вводили только внутривенно капельно, что позволило поддерживать постоянную высокую концентрацию препаратов в крови. Обычно лечение продолжали в течение 10 дней, затем препарат заменяли другим на следующие 10 дней, по прошествии которых препарат снова меняли, руководствуясь при этом чувствительностью микробов к антибиотикам.

По нашим данным, наиболее чувствительны стафилококки к гентамицину, линкомицину, диоксидину, мономицину, канамицину и др.

Плохая диффузия лекарственных средств в костную ткань, опасность рецидивов и переход в хроническую стадию обуславливают необходимость проведения длительной антибиотикотерапии - до 4-6 нед в оптимальных дозах (то есть близких к высшим).

Для профилактики грибковых осложнений использовали нистатин леворин, а также препараты, нормализующие микрофлору кишечника лактобактерин, бифидумбактерин и бификол.

Показания к отмене антибиотиков - удовлетворительное состояние больного, стойкая нормализация температуры в течение 10-14 дней, лейкоцитарная реакция, регрессия воспалительного процесса.

При местной форме ОГО подготовка к операции ограничивается обычными мероприятиями, а при генерализованной - включает интенсивную терапию, направленную на устранение патологических синдромов, и проводится в течение нескольких часов. В качестве обезболивания всегда использовалась общая анестезия. Доступ к очагу воспаления осуществлялся с учетом типичного расположения поднадкостничной флегмоны вблизи первичного очага воспаления, по гибательной поверхности кости, на участках концентрации метафизарных сосудов и слабой фиксации надкостницы. Наш опыт подтверждает целесообразность следующих доступов: при поражении верхнего метафиза бедра - по его наружной поверхности, диафиза - по передненаружной поверхности внутри от сухожилия четырехглавой мышцы. На большеберцовой кости методом выбора считали передне-внутреннюю поверхность на всем протяжении, на плечевой - ее передненаружную поверхность.

В нашей клинике традиционны остеоперфорация и дренирование костно-мозгового канала, которые мы выполняли в первые часы поступления больного в стационар. При внутрикостной форме проводятся множественные чрескожные остеоперфорации с установкой игл, а при осложнении ее флегмоной она одновременно и вскрывается. Остеоперфорацию диаметром 0,5 см осуществляют фрезой через рану. В отверстие вводят иглу соответствующего диаметра, через которую промывают костно-мозговой канал. Указанный способ позволяет снизить внутрикостное давление, вымыть из кости бактерии, ввести противовоспалительные вещества, антибиотики. При ОДП на фоне комплексного лечения применяли пункционный метод или торакоцентез с дренированием плевральной полости.

КРИТЕРИИ ОТБОРА БОЛЬНЫХ НА СПЛЕНΟΣОРБЦИЮ

Группе больных с септикопиемической и токсической формы ГВЗ (62 чел.) проводилось дополнительное тщательное клинико-лабораторное обследование с целью определения показаний к спленосорбции.

Состояние больных было тяжелым и крайне тяжелым. Из крови высеивались бактерии, чаще стафилококки. Показатели токсемии - выше 50 ед. Содержание Т-лимфоцитов - ниже 35%, фагоцитов - менее 30%. Наличие столь глубокого иммунодефицита в сочетании с высокой интоксикацией привело к распространению инфекции, развитию новых очагов и осложнений (ОДП, поражение почек, резкое снижение функциональной активности печени, парез кишечника, нервно-психические расстройства и др.).

При осложнении ОГО острой деструктивной пневмонией (21 больной) проводимое лечение дополняли торакоцентезом плевральной полости (по А.М.Шамсиеву, 1983) и ее дренированием (по Бюлау). При наличии жидкого гноя и серозного выпота ограничивались неоднократным пунктированием плевральной полости с аспирацией гноя, промыванием плевральной полости антисептическими растворами. В соответствии с приведенными ниже показаниями 48 больным с ОГО проводили спленосорбцию по методике, адаптированной нами к применению у детей.

При определении объективных показаний к применению спленосорбции необходимо учитывать этиологию и патогенез изучаемых заболеваний. Они разработаны нами на основании клинических, лабораторных, иммунологических, бактериологических и токсических исследований:

- тяжелое состояние больных, не поддающееся традиционным методам лечения;

- сепсис, обусловленный антибиотикоустойчивым штаммом бактерий;

- иммунодефицитное состояние: содержание Т-лимфоцитов ниже 35%, фагоцитов - ниже 30%;

- выраженная или прогрессирующая токсемия, определенная количественным методом в культуре парameций - выше 47 ед.

В главе III представлены результаты проведения спленосорбции у детей с ОГО и ОДП, отобранных по приведенным выше показаниям.

ГЛАВА III

АДАПТАЦИЯ МЕТОДА СПЛЕНОСОРБЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Анализ литературы показал, что в течение 10 лет метод ЭКПСС применяли для лечения больных только взрослого и юношеского возрастов. Детям он не назначался: из-за малого объема ОЦК подключение свиной селезенки могло привести к резкому снижению АД. Учитывая высокую клиническую эффективность и относительную безопасность спленосорбции, мы решили адаптировать его для применения в детской хирургической практике.

При изучении анатомии селезенки свиной (более 100) нами установлено, что этот орган имеет по паре воротных селезеночных артерий и вен. Причем обе артерии внутри селезенки образуют коллатерали, что позволяет, используя только одни входные ворота, включить в процесс гемоперфузии весь орган.

Наш опыт позволил сформулировать несколько правил: 1) масса донора селезенки должна быть близкой массе ребенка; 2) чем быстрее - тем лучше. В отличие от авторов метода, мы использовали ксеноселезенку в первый час после забоя свиной. Это достигалось выбором свинобазы, расположенной недалеко от города, наличием официального соглашения между кликой и базой, а также милосердным отношением сотрудников базы к больным детям.

Подготовка и применение спленосорбции осуществляются по следующим 10 этапам.

Выбор больного по показаниям к применению спленосорбции (обоснование см. главу II). Доказано, что гемоперфузия через ксеноселезенку дает антибактериальный, детоксицирующий, иммуномодулирующий, гемостабилизирующий и другие эффекты. Отбор больных проводили по следующим принципам:

-клинические и общелабораторные признаки: неэффективность прово-

димой терапии, ухудшение состояния больного (нарастание явлений интоксикации, септико-токсического синдрома), появление новых септических очагов, анемия, лейкоцитоз, высокая температура, учащенный пульс и др.;

- лабораторные показатели - наибольшие отклонения от нормы отмечены в содержании Т-лимфоцитов, Т-хелперов (относительные показатели), фагоцитарной активности нейтрофилов и циркулирующих иммунных комплексов.

Учитывая патогенетическое значение нарушений иммунной системы при гнойно-септических заболеваниях (ГСЗ), можно полагать, что глубина иммунодефицита, включающего Т-лимфоциты и фагоциты, отражает тяжесть патологического процесса и степень нарушений в главном звене защиты организма от инфекции. Следовательно, указанные показатели должны быть включены в комплекс объективных критериев отбора больных с ГСЗ, подлежащих спленосорбции. Наш опыт подтвердил необходимость проведения иммунокорригирующего лечения у больных с содержанием Т-лимфоцитов ниже 40%, фагоцитов - ниже 35%.

Среди лабораторных показателей наиболее информативно, на наш взгляд, определение уровня токсемии в культуре парамеций, поскольку интоксикация, обусловленная бактериальными токсинами, продуктами распада тканей и нарушенного метаболизма, является основой развития интоксикационного синдрома при ГВЗ. Исходя из наших наблюдений, за верхнюю границу уровня токсемии, подлежащей детоксицирующему воздействию ЭКПСС, необходимо принять 47 ед. токсичности.

Таким образом, критерии отбора больных, которым показано, а вернее, необходимо проведение спленосорбции с целью детоксикации, иммуностимуляции и коррекции нарушенных функций организма, следующие:

- тяжелое клиническое состояние больного и прогрессирование болезни;
- неэффективность традиционных методов лечения;
- нарастание токсемии выше 47 ед.;
- снижение количества Т-лимфоцитов меньше 40, фагоцитов ниже 35%;
- положительные результаты бактериального посева из крови.

Подготовка инструментария, контейнера и промывной консервирующей жидкости для забора органа. Необходимо подготовить: стерильные инструменты (зажим типа "мостик" - 2 шт., зажимы беззубые - 2, хирургические ножницы - 2, пинцет анатомический - 1, скальпель хирургический - 1 шт.); стерильный материал; резиновые перчатки; шовный материал; две канюли (катетеры 8-10); два почкообразных тазика, промывную жидкость - 0,5 л физраствора с добавлением гепарина (25 ед/мл); два шприца емкостью 20 мл; консервант - 20 мл 40% раствора глюкозы.

Контейнером служили два полиэтиленовых пакета, предварительно стерилизованных в 3% растворе хлорамина в течение 24 ч. После переноса

органа в контейнер его заливают 500 мл физраствора, содержащего 1 млн.ед. пенициллина. Необходимо также заготовить термос со льдом, в который будет помещен контейнер с органом для доставки в клинику.

Выбор свиньи - донора селезенки. Как указывалось выше, применение спленосорбции у детей не практикуется из-за очень крупных селезенок, которые обычно получают с мясокомбината, то есть от крупных свиней массой 120-150 кг. В основе же применения спленосорбции у детей должно лежать соответствие массы свиньи и пациента, что позволит подобрать селезенку с адекватной емкостью сосудистого русла. Важным моментом также является получение официального заключения о состоянии здоровья донора селезенки от ветеринарного врача с последующим его подтверждением после вскрытия тела свиньи.

Забой животного с немедленным изъятием селезенки. С целью предотвращения свертывания крови в мелких сосудах селезенки у свиньи перерезают сонные артерии и яремные вены. После стекания крови тело свиньи моют под напором воды с щеткой и мылом, осушают кожу живота салфеткой, обрабатывают йодом и спиртом и вскрывают срединным разрезом с продолжением его в левое подреберье. Селезенка выводится в рану; сосудистые пучки и связочный аппарат пересекаются ножницами, орган укладывают в почкообразный тазик и переносят в помещение, предварительно обработанное кварцеванием в течение 1 ч.

Канюлирование и перфузия. Орган переносится в другой лоток. Сосуды канюлируются катетером подходящего диаметра и закрепляются шелковой нитью, остальные мелкие сосуды пережимаются зажимами.

Введение консервирующей жидкости и укладка селезенки в контейнер. В канюлю, входящую в артерию, шприцем вливается до 0,5 л физраствора с гепарином. Селезенку переносят в контейнер, заливают физраствором с антибиотиком и помещают в термос со льдом для транспортировки.

Транспортировка. Контейнер с селезенкой следует как можно быстрее доставить в стационар и перенести в специальное термостатическое устройство, в котором она согревается до 38°C.

Промывка сосудистого русла селезенки. Ранее пережатые артерию и вену перевязывают (Мануйлов С.М., 1986) и сосудистое русло повторно промывают через канюлю физиологическим раствором с гепарином.

Подготовка больного к спленосорбции. Перед подключением селезенки больному проводят премедикацию: промедол 1%, атропин 1%, ди-медрол 1% в возрастной дозировке. Гепарин вводят внутривенно из расчета

100 ЕД на 1 кг массы больного.

Подключение свиной селезенки. Как правило, центральные вены катетеризировали по Сельдингеру. В отдельных случаях выполняли артериосекцию на лучевой артерии. Селезенку подсоединяли к сосудам больного в следующей последовательности: центральную вену или артерию, выносящую кровь, подсоединяли через трубку от системы для переливания крови к роликовому насосу (УЭГ-1), который через систему с капельницей присоединяли к селезенке, расположенной в термостатическом устройстве на высоте 1 м над больным. В свою очередь, вена селезенки подсоединялась к вене (чаще подключичной) через одноразовую систему для переливания крови. Скорость гемоперфузии - 10-25 мл/мин. Продолжительность процедуры - 30-60 мин.

Для предупреждения осложнений во время сеанса ЭКПС больной находился под наблюдением реаниматолога и под мониторным контролем частоты дыхания, пульса и давления.

Таким образом мы отработали все этапы подготовки и проведения спленосорбции, основой которой является индивидуальный подбор донора с учетом его массы, а также максимально быстрая перфузия селезенки, транспортировка и подключение больному, на что уходит около 1 ч.

ГЛАВА IV

РАЗРАБОТКА ОБЪЕКТИВНЫХ КРИТЕРИЕВ ЭФФЕКТИВНОСТИ СПЛЕНΟΣОРБЦИИ У ДЕТЕЙ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

После адаптации метода спленосорбции для лечения детей и отработки ее этапов нам предстояло разработать алгоритм, то есть последовательность действий врача при диагностике и лечении больных ОГО, которым необходима спленосорбция. Для этого в первую очередь следовало оценить клиническую эффективность данного метода.

Спленисорбция с учетом показаний проведена у 62 больных детей (1-14 лет): с ОГО - 48, с ОДП - 14.

Селезенку подключали к сосудам больного не более чем через 1-1,5 ч момента забоя свињи-донора. Подготовка больного и селезенки см. главу III.

Перед началом сеанса, через 30 мин., сразу после сеанса, через 1, 3, 7, 14 сут исследовали токсемию, основные показатели системы иммунитета. Проводили бактериальный посев крови, общие анализы, а также общеклиническое исследование. Оценка эффективности основывалась на следующих критериях: клинических, бактериологических, общелабораторных, иммунологических, токсемии.

В период процедуры спленосорбции у 5 детей (8%) температура тела повысилась с 38° до 40°С с ознобом, которые легко купировались внутривенным введением десенсибилизирующих и жаропонижающих препаратов (димедрол, анальгин, кальция хлорид, преднизолон, гидрокортизон, тиосульфат натрия) в возрастной дозировке.

У одного больного было замечено кровотечение из донорской селезенки, легко устраненное кишечным зажимом, и процедура прошла успешно у двух в результате недостаточной гепаринизации произошло блокирование системы магистралей и самой селезенки свернувшейся кровью. Этим больным процедуру повторили через 2 дня с индивидуальным подбором дозировки гепарина.

В целом все больные процедуру перенесли хорошо. Через сутки у 54 (87%) больных улучшилось состояние, у 50 (80%) - отмечалось прояснение сознания и они вступали в контакт с медицинским персоналом, у 48 (77%) - температура снизилась до субфебрильной. Пульс уменьшился в среднем с 130-140 до 90-100 в 1 мин., удовлетворительного наполнения. АД оставалось в пределах 90/60 мм рт.ст. Тоны сердца становились более ясными, их приглушенность исчезла у 35 детей. Один из выраженных эффектов биогемосорбции - снижение проявлений дыхательной недостаточности. У 30 детей исчез цианоз носо-губного треугольника, дыхание выровнилось, число дыхательных движений уменьшилось в среднем с 38 до 26 раз.

В крови на 5-10 ед. снизился гемоглобин, что, очевидно, связано с поглощением эритроцитов, несущих бактериальные токсины, клетками ксеноселезенки, физиологическая функция которых - удаление из организма эритроцитов с измененной мембраной. Уменьшилось содержание лейкоцитов - с $11,2 \pm 1,1$ до $9,7 \pm 1,2$ /мкл, а также абсолютное и относительное количество лимфоцитов - с $21,7 \pm 2,4$ до $17,4 \pm 2,1\%$; $P < 0,001$ (рис.4); содержание нейтрофилов не изменилось.

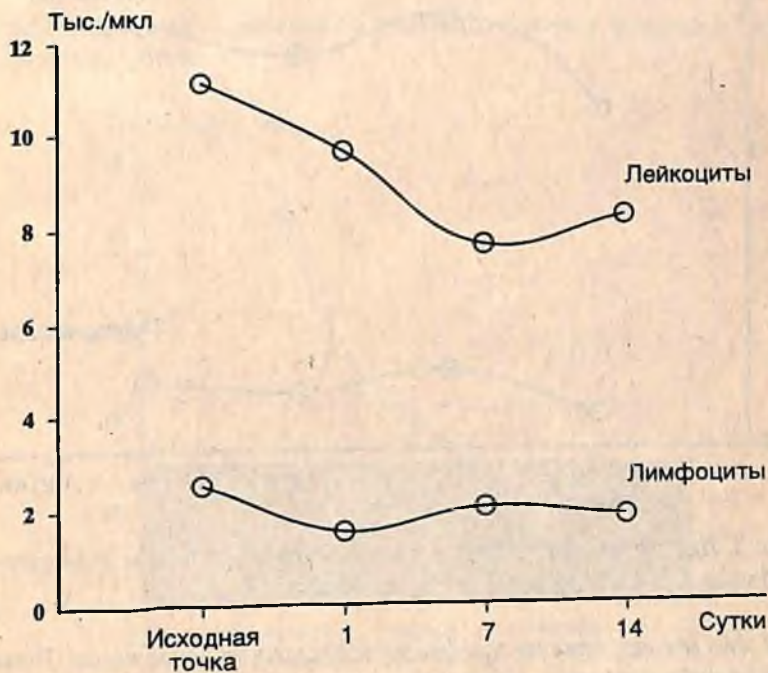


Рис.4. Динамика содержания лейкоцитов и лимфоцитов в крови больных с ОГО до и после спленосорбции.

Со стороны мочевыделительной системы отмечены положительные сдвиги: увеличился диурез, число больных с гематурией, лейкоцитурией и протеинурией сократилось на 20 человек.

Со стороны печени в первые сутки особых сдвигов не выявлено, но содержание трансаминаз несколько снизилось. Функция кишечника заметно улучшилась: уменьшилось вздутие живота, нормализовалась перистальтика, исчезли боли в животе. Гемокультуры были стерильны у всех больных.

В иммунной системе больных через сутки после спленосорбции отмечены положительные изменения: относительное содержание Т-клеток увеличилось с $40,0 \pm 0,11$ до $55,7 \pm 0,19\%$ ($P < 0,001$); нормализовалось относительное содержание Т-хелперов и Т-супрессоров (рис.5); фагоцитоз достоверно увеличился с $34,8 \pm 1,0$ до $42,5 \pm 1,1\%$; $P < 0,001$ (рис.6); абсолютное содержание T_x и T_c не изменилось, что связано с уменьшением общего количества лимфоцитов.



Рис 5. Динамика содержания в крови Т-хелперов (T_x) и Т-супрессоров (T_c) у больных с ОГО до и после спленосорбции.

На наш взгляд, одна из причин восстановления содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций - снижение токсических свойств сыворотки. Если до процедуры уровень токсемии был очень высок и составлял в среднем $52,1 \pm 2,5$ ед., то уже через 30 мин. он резко снизился (до $30,9 \pm 1,1$ ед., $P < 0,001$),

а сразу после процедуры - достиг нормы (рис.7). Следовательно, свиная селезенка, обладая мощным детоксикационным потенциалом, обеспечила восстановление относительного количества T_x , T_c и фагоцитов. Выявлена обратная корреляция между степенью токсемии и содержанием Т-лимфоцитов в крови пациентов ($r=-0,92$; рис. 8).



Рис.6. Динамика содержания в крови фагоцитов у больных с ОГО до и после спленосорбции.



Рис.7. Динамика токсемии у больных с ОГО в процессе спленосорбции.

Представлялось интересным проследить за стойкостью клинико-лабораторных эффектов ЭКПСС, поэтому все исследования повторили на 7-е сутки после выполнения процедуры.

Общее состояние большинства больных оценивалось как среднетяжелое; в то же время у 10 больных (16%) улучшение общего состояния сохранялось только 2-3 сут после операции, а затем патологический процесс прогрессировал: возникли новые патологические очаги, микрофлора проявляла антибиотикорезистентность, уровень токсемии крайне возрос (60 и более ед.), содержание Т-лимфоцитов и фагоцитов составило менее 30%.

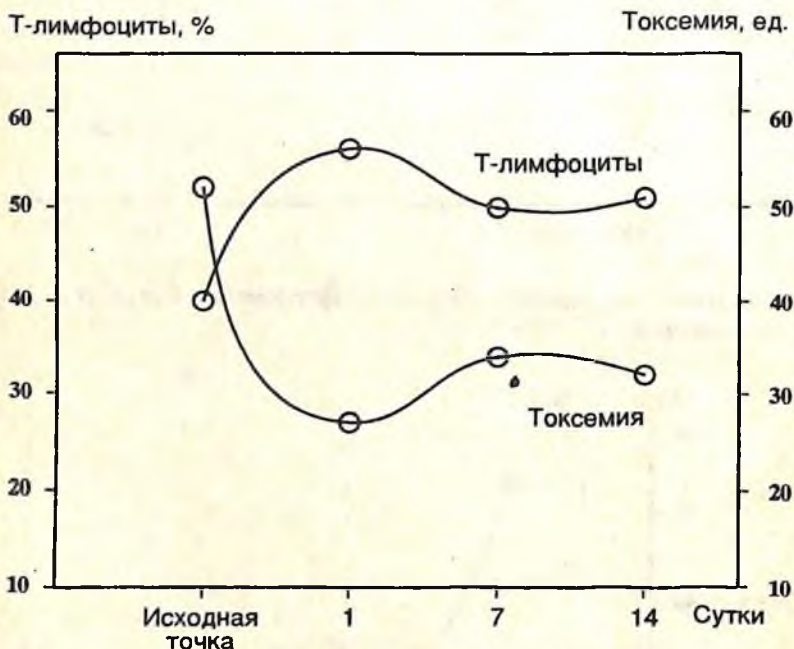


Рис.8. Обратная зависимость между токсемией и содержанием Т-лимфоцитов у больных с ОГО до и после спленосорбции.

У остальных 52 больных (84%) состояние улучшения сохранилось, а у 1/3 из них - продолжало улучшаться: нормализовалась температура тела, восстановились частота и наполнение пульса, улучшилась деятельность сердечно-сосудистой системы, явления дыхательной недостаточности исчезли - дыхание стало ровным и глубоким, нормализовался аппетит, настроение улучшилось, больные охотно контактировали с окружающими. Явлений нефропатии и нарушений функции печени не наблюдалось. Восстановилась работа желудочно-кишечного тракта. Лабораторные исследования показали,

что анемия купировалась у 45 больных (75%). При оценке иммунной системы отмечено сохранение содержания иммуноглобулинов (рис.9), нормализация количества лейкоцитов, лимфоцитов, В-клеток; в то же время содержание Т-лимфоцитов в относительном и в абсолютном выражении оставалось резко сниженным. То же самое относится и к T_H , T_C и фагоцитам, другими словами нарушения в Т- и фагоцитарной системах сохранялись у большинства больных. Это объясняется слабо выраженной токсемией, обусловленной наличием секвестров и переходом процесса в хроническое течение (33 больных).

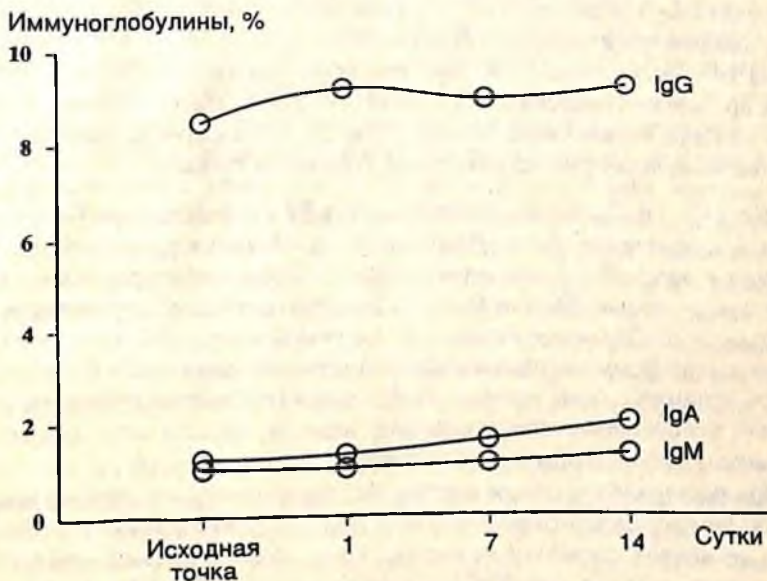


Рис. 9. Динамика содержания в крови иммуноглобулинов у больных с ОГО до и после спленосорбции.

Локально отмечалось уменьшение гноетечения, гной разжижился, края раны начали гранулировать, отеки рассосались, восстановились свободные движения в пораженных конечностях.

У больных ОДП восстановилось дыхание, легкое расправилось, гнойное отделяемое резко уменьшилось; удалены дренажные трубки более чем у половины больных.

На 14-е сутки после ЭКПСС было отмечено дальнейшее улучшение клинического состояния больных. В иммунной системе произошло некоторое увеличение продукции иммуноглобулинов: относительное количество лимфоцитов, Т-лимфоцитов и Т-хелперов несколько возросло. Отмечен неболь-

шой прирост фагоцитов; уровень иммунных комплексов не нормализовался.

Углубленный анализ состояния иммунитета у больных до и после спленосорбции позволил обнаружить интересные закономерности: состояние иммунной системы до операции характеризовалось не только Т-иммунодефицитом, но и выраженной разбалансированностью взаимодействия между субпопуляциями лимфоцитов. Корреляционный анализ показал, что взаимосвязанными оказались всего лишь 2 пары показателей - содержание T_x с В- и О-лимфоцитами. Через сутки после спленосорбции указанные взаимосвязи были утеряны, но появились три новые: Т-лимфоциты и Т-супрессоры; Т-супрессоры и О-клетки; Т-лимфоциты и О-клетки. Выраженный эффект спленосорбции был отмечен на 7-е сутки, когда появилось 6 пар взаимосвязей между лимфоцитами, наиболее важные из которых - связи Т и T_c ; Т и T_x .

На 14-е сутки было отмечено уже семь пар взаимодействующих популяций, причем имеющиеся взаимосвязи усилились. На наш взгляд, появилась очень важная взаимосвязь между T_c и T_x , отражающая восстановление функций иммунорегуляторного звена. Приведем пример.

Больной Э., 9 лет, поступил 15.4.94 с жалобами на боль в правой голени и повышение температуры тела. Наличие припухлости и покраснения в верхней трети правой голени. Заболевание развилось через 6 дней после травмы; болеет 9 дней. До поступления в стационар получал пенициллин. В больнице по месту жительства на 4-й день болезни на правую голень была наложена гипсовая повязка; состояние больного ухудшилось, усилилась боль, появились признаки сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности: одышка, кашель, цианоз носо-губного треугольника. Ребенок направлен в клинику.

При поступлении общее состояние оценивалось как крайне тяжелое, больной был госпитализирован в отделение анестезиологии и реанимации. У него отмечена постоянная распирающая боль в верхней трети правой голени; температура - до 40°C с ознобом, пульс - 150-160 в 1 мин. слабого наполнения и напряжения, поверхностный. АД - 80/50 мм рт.ст., дыхание - 44 за 1 мин.; цианоз носо-губного треугольника, крылья носа раздуваются, отмечаются возбудимость, периодический психоз. Живот мягкий, вздутый из-за пареза кишечника, печень выступает из-под реберной дуги на 2 см. Физикальные данные: в легких дыхание ослабленное, прослушиваются разнокалиберные хрипы с обеих сторон. Перкуторно: притупление легочного звука в нижних отделах грудной клетки. Тоны сердца глухие, перистальтика кишечника вялая. Местно: резкая гиперемия верхней трети правой голени, отечность, имеется флюктуация, движения в конечном суставе резко ограничены. Диагностирован острый гематогенный остеомиелит верхней трети правой голени, осложненный остеомиелитической флегмоной с двусторонней септической пневмонией.

Произведена катетеризация правой подключичной вены по Сельдингеру, начата инфузионная терапия, внутривенно введено 30 мг преднизолона; под общим внутривенным обезболиванием вскрыта остеомиелитическая флегмона в области верхней трети правой голени, произведена множественная остеоперфорация и установлены иглы Алексюка 4. Дополнительно к традиционным методам исследования взяты гемокультуры и гной из раны на бактериальный посев, кровь для оценки иммунного статуса.

В крови больного обнаружены АСЛ, реагирующие с антигенами золотистого стафилококка, что указывает на вид возбудителя. Токсичность крови, определенная в культуре парameций, составила 52 ед., Т-лимфоциты - 36%, В-лимфоциты - 12, Т_с - 6, Т_х - 22, фагоцитоз - 31%. На рентгенографии грудной клетки выявлена двусторонняя пневмония, на рентгенограмме правой голени в верхней трети - слабая периостальная реакция.

С учетом вида возбудителя больному назначена целенаправленная антибиотикотерапия: гентамицин - по 40 мг 2 раза в день внутривенно капельно и цефамизин - по 1 млн 2 раза в день; перелиты однокрупная кровь, кровезаменители; проведена инфузионная терапия с витаминным комплексом. Состояние больного продолжало ухудшаться, появились новые септические очаги: на нижней челюсти справа, на обеих лучевых костях, в области крыла правой подвздошной кости, в области правой стопы и левого бедра, которые были вскрыты и дренированы. Отмечен гнойный правосторонний плеврит. Плевральная полость справа была дренирована.

Результаты бактериального посева отрицательные, в гное из флегмоны правой голени - золотистый стафилококк, проявивший чувствительность к линкомицину, оксациллину, неомицину, устойчивый к пенициллину. На 5-е сутки поступления в стационар, несмотря на интенсивную традиционную терапию, состояние больного ухудшилось; токсемия - 64 ед., Т-лимфоциты - 32%, фагоцитоз - 27, Т_х - 16, Т_с - 5%. По разрабатанным ранее показаниям больному назначена спленосорбция.

В соответствии с модифицированным методом спленосорбции на свинокомплексе была подобрана свинья-донор массой 30 кг, которая была здорова по ветеринарному заключению. Селезенка изъята в асептических условиях за несколько минут, немедленно перфузирована и через час после условиях подключена к сосудам больного по контуру: правая лучевая артерия, забоя подключичная вена; скорость перфузии 20 мл/мин, время - 50 мин. правая подключичная вена; операция прошла без осложнений. На следующие сутки состояние больного клинически улучшилось: температура снизилась до 37°C, частота пульса уменьшилась на 30-40, дыхание - 25-27 за 1 мин. Усилилась перистальтика кишечника, сознание прояснилось, появился аппетит, перистальтика кишечника снизилась до 31 ед. Т-лимфоциты повысились до 48%, Т_х - до 32, токсемия снизилась до 31 ед.

T_c - до 9, фагоциты - до 32%. В дальнейшем общее состояние постепенно улучшалось и на 9-е сутки больной переведен в отделение гнойной хирургии, где лечился традиционными методами, а на 71-е сутки в удовлетворительном состоянии был выписан домой под наблюдение участкового врача. Пневмония разрешилась. Остеомиелит правой берцовой кости перешел в хроническую стадию.

Следовательно, спленосорбция дает выраженный лечебный эффект, который распространяется на важнейшие системы организма.

Ключевым моментом, очевидно, является снижение токсемических свойств жидкостей организма, которое удалось зарегистрировать количественным методом в культуре парамеций. Учитывая патогенез болезни с главенствующей ролью патогенных микроорганизмов, становится понятной важность иммунокорригирующего действия свиной селезенки, при котором срабатывают, по меньшей мере, два механизма: первый - детоксицирующий, снимающий токсическое влияние на иммунокомпетентные клетки, и второй - дистанционное действие иммунорегуляторов, синтезируемых ксеноселезенкой. Мы разработали критерии эффективности спленосорбции на основе изучения в динамике клинических, лабораторных, бактериологических и иммунологических тестов. Все они изменялись в процессе спленосорбции в наибольшей степени. По информативности они распределяются следующим образом: токсемия в культуре парамеций; содержание Т-лимфоцитов; содержание фагоцитов. Другое немаловажное преимущество - экспрессность указанных тестов, особенно определение токсемии в культуре парамеций, в котором проба анализируется в течение 10 мин.

Опыт применения спленосорбции у 62 больных детей с ГВЗ убедил нас в ее высокой эффективности. У многих больных она оказалась единственной возможностью спасти им жизнь. Анализ литературных данных и собственных наблюдений показывает, что механизмы ее эффективности оказывают прямое и опосредованное действие на микро- и макроорганизмы. Селезенка обладает мощным антибактериальным потенциалом, поскольку активно захватывает микроорганизмы, продуцирует антибактериальные и фагоцитозстимулирующие - опсонизирующие факторы. Детоксикационное действие проявляется адсорбцией и нейтрализацией токсинов в самой селезенке, а также через снятие интоксикационного блока, очевидно, восстанавливает детоксицирующую монооксигеназную функцию печени.

Дезинтоксикация влияет положительно на кроветворение, иммунную систему, нервно-психическую сферу и др. Важно также отметить, что обработка крови больного осуществляется в физиологически максимальных щадящих условиях, поскольку селезенка подбирается индивидуально с учетом емкости ее сосудистого русла. Редкие осложнения (легко снимающиеся) - повышение температуры тела, озноб и некоторое углубление анемии, свя-

занное с удалением из сосудистого русла эритроцитов - носителей токсинов и бактерий.

Следовательно, применение спленосорбции у детей с ОГО и ОДП является высокоэффективной и безопасной процедурой, без которой во многих случаях обойтись нельзя. Исходя из этого становится понятным, что спленосорбция должна быть интегрирована в лечебный комплекс больных детей с ГВЗ. Поэтому нами разработан алгоритм (последовательность) действий детского хирурга по диагностике и лечению ГВЗ с учетом применения спленосорбции (см. Заключение).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обследованы 189 детей с ГВЗ в возрасте 1-14 лет, поступивших в Самаркандское НУЛО "Детская хирургия" в 1988-1994 гг. Группу сравнения составили 40 практически здоровых детей того же возраста.

Анамнез показал, что факторами, предрасполагающими к возникновению ОГО, служат травма (51%), хронические и острые инфекции (30%); более чем у половины детей выявлена анемия.

Локализация патологического процесса, в основном, отмечалась в бедренной, большеберцовой и плечевой костях. Важным моментом, отрицательно влияющим на течение и исход заболевания, стало позднее поступление больного в стационар (как правило, на 7-10 сутки от начала болезни). В первые сутки состояние больных оценивалось: среднетяжелое - 20%, тяжелое - 72%, крайне тяжелое - 8%.

Возбудителями ОГО, по данным бактериологического исследования, были стафилококки (50%) и кишечная палочка (10%). Для выявления спектра бактериальных возбудителей мы впервые применили метод определения в крови антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ), реагирующих с бактериальными возбудителями. Повышенное содержание АСЛ к конкретному антигену указывает на вид возбудителя. Установлены возбудители болезни - стафилококки, протей, кишечная палочка, а также их ассоциации.

Важно подчеркнуть: с помощью АСЛ возбудитель выявляется в течение нескольких часов с момента поступления больных, что позволяет немедленно начать целенаправленную антибиотикотерапию и положительно влиять на исход болезни.

Клинический анализ показал, что у всех больных выражен болевой синдром с отеком конечности и повышена температура тела - 38-41°C. Общим проявлением интоксикационного синдрома служили дыхательная недостаточность, нервно-психические расстройства, поражение почек и печени. Наиболее частым и тяжелым осложнением ОГО была септическая пневмония с гнойно-деструктивными проявлениями, отмеченная у 21 (16%) больного.

При изучении важнейших звеньев системы иммунитета у больных с ОГО обнаружен глубокий дефицит Т-лимфоцитов (82%) со снижением числа циркулирующих в крови иммунорегуляторных клеток - Т-хелперов и Т-супрессоров (70 и 57 % соответственно), резкое снижение относите-

льного и абсолютного числа фагоцитов (44%), уменьшение концентрации иммуноглобулина G (36%), резкое увеличение содержания иммунных комплексов у всех больных.

Сходные нарушения в иммунной системе были отмечены при ОДП. Тяжесть течения патологического процесса тесно связана с состоянием системы иммунитета: чем тяжелее протекал патологический процесс, тем глубже был Т-иммунодефицит и сильнее ослаблена фагоцитарная активность нейтрофилов. Указанные изменения во многом связаны со степенью токсемии, количественно оцененной нами впервые в культуре парameций у больных. Уровень токсичности составил $47,0 \pm 1,2$ ед. (при ОГО) и $43,2 \pm 1,3$ ед. (при ОДП), причем предельно высокие показатели достигали 65-69 ед. Одна больная с такими показателями экзетировала.

Нами прослежена четкая зависимость между глубиной нарушений в иммунной системе и уровнем токсемии, что, очевидно, связано с прямым патогенным воздействием на иммунную систему бактериальных токсинов, продуктов тканевой деструкции, нарушенного метаболизма и других составляющих основу токсемии.

Лечебные мероприятия включали воздействия на макроорганизм, очаг поражения и микроорганизмы.

В первые сутки после поступления больных в стационар производили операцию чрескожной множественной остеоперфорации с установлением 2-3 игл, а при наличии флегмоны - ее вскрытие и остеоперфорацию через рану. С учетом возбудителя болезни, определенных методом АСЛ в первые же часы пребывания больного в стационаре, начинали массивную целенаправленную антибиотикотерапию, чаще всего капельным, внутривенным и внутрикостным введением препарата. Проводились инфузионная терапия, в необходимых случаях - парентеральное питание; витаминотерапия, переливание крови, плазмы и симптоматическое лечение с целью устранения гипертермии, нейротоксикоза, сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности; при ОДП или при осложнении ОГО деструктивной пневмонией дополнительно - торакоцентез с дренированием плевральной полости или пункционный метод по показаниям.

Несмотря на проведенное лечение, у 5 (8%) больных состояние оставалось тяжелым или ухудшалось: сохранялся или углублялся иммунодефицит, не изменялась или нарастала токсемия. Указанным больным применена спленосорбция, клинический эффект был непродолжительным, дети экзетировали.

На основании клинических, лабораторных, иммунологических и токсических исследований были разработаны объективные показания к применению спленосорбции:

- тяжелое состояние больных, не поддающееся традиционным методам лечения;

- сепсис, обусловленный антибиотикорезистентными бактериями;
- иммунодефицит: содержание Т-лимфоцитов ниже 35%, фагоцитов - ниже 30%;
- выраженная или прогрессирующая токсемия, определенная количественным методом в культуре парameций, - выше 47 ед.

Анализ литературы показал, что в течение 10 лет метод ЭКПСС применяли только для лечения больных взрослого и юношеского возрастов. У детей он не применялся: из-за малого объема ОЦК подключение крупной свиной селезенки могло привести к резкому снижению АД. Учитывая высокую клиническую эффективность и безопасность ЭКПСС, нам предстояло адаптировать его для применения в детской хирургической практике. При изучении анатомии более 100 селезенок свиней выявлено наличие двух пар воротных селезеночных артерий и вен. Указанные сосуды образуют внутри селезенки коллатерали, позволяющие, используя только одни входные ворота, включить в процесс гемоперфузии весь орган.

Важным моментом выполнения спленосорбции у детей является подбор селезенки с емкостью сосудистого русла, адекватной ОЦК пациента. Наш опыт позволил сформулировать простые правила: 1) масса донора селезенки должна быть близкой массе больного; 2) перфузия изъятых органов должна осуществляться предельно быстро - до внутрисосудистого свертывания крови. В противном случае не удастся промыть сосуды мелкого и среднего калибров, что сделает селезенку малоэффективной при гемоперфузии у больного.

В отработанном варианте адаптированная методика применения спленосорбции состоит из следующих десяти этапов:

- выбор больного по показаниям для подключения ксеноселезенки;
- подготовка инструментария, контейнера для забора органа, промывной и консервирующей жидкостей;
- выбор донора с учетом массы пациента и ветеринарного заключения;
- забой животного кровопусканием с немедленным изъятием селезенки в асептических условиях;
- канюлирование и перфузия селезенки физиологическим раствором, содержащим гепарин;
- введение консервирующей жидкости, укладка органа в контейнер, а затем - в термос со льдом;
- транспортировка органа в клинику;
- повторная промывка сосудистого русла селезенки;
- премедикация больного;
- подключение селезенки к сосудам больного по оптимальной схеме.

Следует помнить, что 3-5-е этапы - ключевые, от которых зависит успех спленосорбции. На третьем этапе подбирают донора для конкретного больного с учетом массы и состояния здоровья животного. Только тщательное

обследование свињи ветеринарным врачом, подтвержденное после вскрытия тела свињи, дает гарантию безопасности использования взятого органа.

На четвертом и пятом этапах производят забой свињи перерезкой шейных сосудов, удаление в асептических условиях селезенки с немедленной перфузией ее сосудистого русла физиологическим раствором, содержащим гепарин (25 ед/мл.).

Последний, десятый этап - подключение свиной селезенки - осуществляли в нескольких вариантах. Как правило, центральные вены были катетеризованы по Сельдингеру, а в отдельных случаях - проводили секцию лучевой артерии. Селезенку подключали к сосудам больного не более чем через 1-1,5 ч с момента забоя свињи-донора. Такая оперативность позволяла получить высокоактивную селезенку.

Спленосорбция выполнялась в палате детоксикации отделения детской реанимации. Ее эффективность оценивалась по следующим критериям: клиническим, бактериологическим, общелабораторным, иммунологическим, токсемии. Она применена у 62 больных с ОГО и ОДП с тяжелым и крайне тяжелым клиническим состоянием. Клиническими наблюдениями установлено, что уже через 1-2 сут после операции у 54 (87%) больных улучшилось общее состояние; у 48 (77%) - температура снизилась до субфебрильной; у 50 (80%) отмечалось прояснение сознания - они вступали в контакт с медицинским персоналом, частота пульса стала реже на 30-40 в 1 мин., он был удовлетворительного наполнения; колебания АД - незначительны. Тоны сердца становились более ясными, приглушенность тонов исчезла у 35 детей.

Одно из выраженных эффектов биогемосорбции - снижение проявлений дыхательной недостаточности: у 30 детей исчез цианоз носо-губного треугольника, дыхание выровнилось, число дыхательных движений уменьшилось в среднем с 38 до 26 раз в 1 мин.

В крови на 5-10 ед. уменьшилось содержание гемоглобина (что, очевидно, связано с поглощением клетками ксеноселезенки эритроцитов больного, несущих на поверхности бактериальные токсины), лейкоцитов и лимфоцитов, однако эти изменения были недостоверными.

Отмечена тенденция к восстановлению мочевыделительной функции - увеличился диурез; число больных с гематурией, лейкоцитурией, протеинурией уменьшилось на 20 человек. Со стороны печени в первые сутки особых сдвигов не отмечено, но содержание трансаминаз несколько снизилось, заметно улучшилась функция кишечника - нормализовалась перистальтика, уменьшилось вздутие; боли в животе не регистрировались.

В иммунной системе больных произошли положительные сдвиги: относительное содержание Т-лимфоцитов увеличилось с $40,0 \pm 0,11$ до $55,7 \pm 0,19\%$ ($P < 0,001$). Относительное содержание T_x и T_c нормализовалось у половины больных, заметно повысилась фагоцитарная активность нейтрофилов - с $34,8 \pm 1,0$ до $42,5 \pm 1,1\%$ ($P < 0,001$).

Параллельно со снижением глубины нарушений в иммунной системе ослабевали токсические свойства сыворотки. Следует подчеркнуть, что использование метода регистрации токсемии в культуре парамедий позволяет получить результат в течение 10 мин. Поэтому легко можно проследить динамику уровня токсемии в процессе спленосорбции: исходно очень высокий - $52,1 \pm 2,5$ ед., уже через 30 мин. уменьшился до $30,9 \pm 1,1$ ед. ($P < 0,001$), а сразу после процедуры - до нормальных значений.

Сопоставление индивидуальных показателей Т-лимфоцитов, их субпопуляций, фагоцитов с изменением уровня токсемии в динамике ЭКПСС позволило обнаружить обратную зависимость: чем выше уровень токсемии, тем ниже содержание указанных иммуноцитов ($r = -0,82$). Данное наблюдение представляет интерес, поскольку объясняет один из механизмов возникновения Т-иммунодефицита у больных ГВЗ. На наш взгляд, иммунодефицит служит проявлением общего интоксикационного синдрома. Снятие токсемии в процессе спленосорбции немедленно восстанавливает содержание в крови Т-лимфоцитов. Расчеты показывают, что в течение суток после спленосорбции организм не в состоянии выработать количество Т-лимфоцитов, в 1,5 раза превышающее исходное. Следовательно, речь идет не об уменьшении количества Т-лимфоцитов при ГВЗ, а о снижении их функциональной активности, в том числе - Е-рецепторов, по которым мы регистрируем содержание Т-лимфоцитов.

Представлялось интересным проследить стабильность клинико-лабораторных эффектов спленосорбции; для этого все исследования повторили на 7-е сутки после процедуры. Общее состояние большинства больных оценивалось как среднетяжелое, однако у 10 больных (16%) улучшение общего состояния было кратковременным (2-3 сут после операции), а затем патологический процесс прогрессировал: возникли новые патологические очаги, микрофлора гнойных ран и гемокультуры проявляли антибиотикорезистентность, уровень токсемии крайне возрос (60 и более ед.), отмечался глубокий дефицит Т-лимфоцитов и фагоцитов - менее 30%. В то же время у 84% больных (52 чел.) состояние улучшения сохранилось, а у 1/3 из них - продолжало улучшаться: на 14-21-е сутки нормализовалась температура тела, восстановилась частота и наполнение пульса, улучшилась деятельность ССС, исчезли явления дыхательной недостаточности (дыхание стало ровным и глубоким), нормализовался аппетит, настроение у больных улучшилось, они охотно вступали в контакт с окружающими. Признаков нефропатии и нарушений функций печени не наблюдалось; восстановилась работа ЖКТ. Лабораторные исследования показали, что анемия купировалась у 75% больных (45 чел.).

В иммунной системе восстановилось большинство показателей, однако содержание T_x и T_c , а также фагоцитов оставалось пониженным у большинства больных. Это объясняется слабовыраженной токсемией, которая обус-

ловлена наличием секвестров и переходом процесса в хроническое состояние у 33 больных.

Локально отмечалось уменьшение гноетечения; гной разжижился, края раны начали гранулировать, отеки рассосались, восстановилась свобода движений в пораженных конечностях.

На рентгенограмме - продолжение патологического процесса: остеопороз, выраженная периостальная реакция с участками секвестрации.

Через 7 сут после проведения спленосорбции у больных ОДП восстановилось дыхание, легкие расправились, объем гнойного отделяемого резко уменьшился. Дренажные трубки удалены более чем у половины больных.

На 14-е сутки продолжалось дальнейшее улучшение клинического состояния больных. В иммунной системе произошло некоторое увеличение продукции иммуноглобулинов и относительного количества лимфоцитов. Содержание Т-лимфоцитов, T_H несколько возросло. Отмечен небольшой прирост фагоцитов; уровень иммунных комплексов нормализовался.

Как известно, иммунодефицит выявляется при многих патологических процессах, причем чаще не удается выяснить механизм его возникновения. Наблюдения за больными, подвергнутыми спленосорбции, позволили предположить важную роль токсемии в развитии нарушений системы иммунитета, то есть нам впервые удалось обнаружить обратную корреляционную зависимость между уровнем токсемии и содержанием Т-лимфоцитов и фагоцитов. Причем токсемия носила первичный характер по отношению к иммунодефициту, поскольку ее снижение под влиянием спленосорбции привело к восстановлению нарушенных функций иммунной системы и устранению Т-дефицита параллельно с эффективностью детоксицирующего воздействия.

Полученные данные позволяют ответить на вопрос, имеющий важное значение для лечения ГВЗ: какие механизмы действия спленосорбции обеспечивают выраженный клинический эффект?

На наш взгляд, главными являются детоксицирующее и антибактериальное свойства ксеноселезенки, которая благодаря наличию синусов эффективно фильтрует кровь пациента. Со снятием интоксикационного пресса восстанавливается функциональная активность иммунной системы и, в первую очередь, Т-иммунорегуляторов и фагоцитов, а также костно-мозговое кроветворение и, следовательно, увеличивает выход эритроцитов, улучшающий, в конечном итоге, процесс внутритканевого дыхания. Вместе с тем ксеноселезенка продуцирует иммуномодулирующие факторы, действующие дистанционно, что также благотворно влияет на систему иммунитета. Дистанционный эффект спленосорбции проявляется в нормализации функциональной активности печени, которая включается в процесс детоксикация. Аналогичным путем восстанавливается функционирование соб-

ственной селезенки, фильтрующей все жидкости организма.

Нормализация иммунной и монооксигеназной систем создает предпосылки для восстановления гомеостаза, что, в конечном итоге, положительно влияет на регенерацию раны и другие проявления саногенетического процесса. Восстановление способности организма к развитию компенсаторно-приспособительных реакций позволяют эффективно бороться с инфекцией и ликвидировать ее последствия. В этом обнаруживается пролонгированное действие спленосорбции.

Один из факторов, затрудняющих лечение или делающих его невозможным, — антибиотикорезистентность возбудителя заболевания, причем число антибиотикорезистентных штаммов нарастает. Все чаще отмечаются клинические и иммунологические последствия применения антибиотиков: снижение функций иммунной системы и повышение восприимчивости к инфекции. Опыт показывает, что традиционные методы антибактериальной терапии во многих случаях оказываются несостоятельными. Это снижает действенность борьбы с гнойно-септическими инфекциями.

Альтернативным способом, обладающим значительным антибактериальным потенциалом, является метод спленосорбции, с помощью которого санируется кровоток от возбудителя болезни и факторов токсемии. Опыт применения спленосорбции у 62 больных детей с ГВЗ убедил нас в ее высокой эффективности. У многих больных она оказалась единственной возможностью спасти им жизнь. Анализ данных литературы и собственных исследований показывает, что механизмы ее эффективности имеют прямое и опосредованное действие на макро- и микроорганизмы. Селезенка обладает мощным антибактериальным потенциалом, поскольку активно захватывает микроорганизм, продуцирует антибактериальные фагоцитозстимулирующие-опсонизирующие факторы.

Важно также отметить, что кровь больного обрабатывается в физиологически максимально щадящих условиях, поскольку селезенка подбирается индивидуально, с учетом емкости ее сосудистого русла. Редкие осложнения процедуры, которые легко снимаются, это повышение температуры тела, озноб, наблюдавшиеся у нескольких больных, и некоторое углубление анемии, связанное с удалением из сосудистого русла эритроцитов — носителей токсинов и бактерий.

Следовательно, применение спленосорбции у детей с ОГО и ОДП является высокоэффективной и безопасной процедурой, без которой во многих случаях обойтись нельзя. Этот метод должен быть интегрирован в лечебный комплекс тяжелых форм ОГО и ОДП; поэтому мы разработали алгоритм (последовательность) действий врача при проведении диагностических и лечебных мероприятий с учетом возможности применения спленосорбции.

В первые сутки поступления больного в стационар необходимо выпол-

нить комплекс диагностических и лечебных мероприятий: по возможности санировать очаг поражения, взять материал на бактериальный посев из раны и кровь больного; в дополнение к этому рекомендуем с помощью регистрации антигенсвязывающих лимфоцитов определить возбудителей болезни, а также выявить в крови содержание Т-лимфоцитов, фагоцитов, а при возможности и других компонентов системы иммунитета.

Определение возбудителя с помощью АСЛ позволяет немедленно начать целенаправленное антибактериальное лечение, а учитывая уровень токсемии и контролируя его, - проводить дезинтоксикационную терапию.

Через трое суток следует определить эффективность и правильность тактики лечения. На этом этапе используются общеклинические методы и вновь определяются степень и глубина интоксикации. На основании полученных данных больных распределяют на две группы в зависимости от тактики дальнейшего лечения. Первая группа "ДА" - эффект лечения оценивается как положительный, если состояние больного улучшилось, уровень токсемии < 40 ед., Т-лимфоциты > 45%, фагоциты > 35%.

Вторая группа "НЕТ" - состояние больных тяжелое или крайне тяжелое, усиливается токсемия > 40 ед., Т-лимфоциты < 40%, фагоциты < 35%.

Понятно, что группа "ДА" не нуждается в изменении тактики лечения. В группе "НЕТ" необходимо внести коррективы в лечебные мероприятия: обнаружить и вскрыть новые очаги инфекции, улучшить отток гноя из ран; изменить антибиотикотерапию с учетом результатов антибиотикочувствительности высеваемых штаммов, пересмотреть инфузионную терапию (перелить кровь, антистафилококковую плазму, при необходимости произвести прямое переливание крови и т.д.).

На 5-7-е сутки больные группы "НЕТ" делятся на две группы: "ДА" и "НЕТ" в соответствии с вышеприведенными критериями. Группа "НЕТ" нуждается в эфферентных методах лечения. Критериями отбора больных для спленосорбции являются: неэффективность проводимого комплексного традиционного лечения, ухудшение состояния больного, нарушение работы почек, печени и других органов, развитие осложнений. Большое значение имеют показатели интоксикации и глубины нарушений в системе иммунитета: токсемия > 45 ед., Т-лимфоциты < 35%, фагоцитоз < 35%.

Спленосорбция проводится с обязательным соблюдением следующих правил:

- масса донора должна соответствовать массе пациента;
- селезенка должна быть промыта от крови немедленно после изъятия;
- во избежание тепловой ишемии подключение селезенки к сосудистой системе больного должно проводиться в кратчайшие сроки - через 1-1,5 ч после изъятия органа.

Для получения объективной оценки действия спленосорбции мы разработали критерии эффективности с учетом механизма действия ксеноселе-

зенки на организм. Степень детоксикации определяется индексом детоксикации (ИД).

$$\text{ИД} = \frac{T_{\text{до}} - T_{\text{после}}}{T_{\text{до}}} \times 100.$$

где $T_{\text{до}}$ и $T_{\text{после}}$ - токсичность крови, определенная в культуре парameций до и после проведения спленосорбции.

Указанный подход запатентован в патентном ведомстве республики Узбекистан с приоритетом от 10 июля 1994 г.

Иммуномодулирующее действие ксеноселезенки определяется по аналогичной формуле на основе определения в динамике Т-лимфоцитов и фагоцитов.

Необходимо учитывать, что эффективность спленосорбции у части больных была нестабильной и через 2-3 сут показатели опять ухудшались, что связано с исчерпанием резервных возможностей организма, появлением новых очагов, генерализацией процесса, то есть с полной декомпенсацией защитных сил организма. Такие больные, как правило, погибают, но подключение ксеноселезенки позволило предотвратить летальный исход примерно у 30-35 детей.

Следовательно, нами адаптирован и внедрен в клиническую практику новый высокоэффективный метод лечения тяжелых форм гнойно-воспалительных заболеваний у детей, основанный на антибактериальном детоксикационном, иммуно- и гемостимулирующем действии ксеноселезенки, включенной в кровоток больных.

Таким образом, нами разработаны показания к применению операции спленосорбции у детей с гнойно-воспалительными заболеваниями, тяжелое состояние которых, обусловленное антибиотикорезистентным штаммом, иммунодефицитом и прогрессирующей токсемией, не поддается традиционным методам лечения. Для лечения детей с ГВЗ адаптирован метод спленосорбции, включающий выбор селезенки оптимального размера и разработку экстренных мер по ее подготовке и подключению к сосудам больного. Для ранней регистрации возбудителей ГВЗ высокоспецифичным и эффективным является метод определения антигенсвязывающих лимфоцитов в реакции с бактериальными антигенами, позволяющий начать целенаправленное лечение в первые часы поступления больного в стационар. С помощью метода определения уровня токсемии в культуре парameций при ГВЗ у детей можно контролировать эффективность проводимого лечения и получить объективный критерий отбора больных для спленосорбции. Высокая эффективность спленосорбции у детей с тяжелыми формами ГВЗ в комплексе лечебных мероприятий подтверждается результатами клинико-лабораторных, иммунологических, токсемических исследований. Под влиянием спленосорбции летальность снизилась в 2 раза. Разработан алгоритм

для детского хирурга по диагностике и комплексному лечению больных с тяжелыми формами ОДП и ОГО с учетом спленосорбции, в основу которого положены критерии отбора и подготовки больных, выполнения спленосорбции и объективной оценки эффективности проведенного лечения.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показания к спленосорбции: тяжелое состояние детей с ГВЗ, не поддающееся традиционным методам лечения; высокая или прогрессирующая токсемия; выраженный иммунодефицит (Т-лимфоциты и фагоциты).

2. Возбудитель ГВЗ регистрируется по наличию в крови больных антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ), избирательно реагирующих на бактериальные антигены возбудителей заболевания (результат теста получают через 2 ч). Чувствительность теста в 1,5 раза выше метода бактериального посева.

3. Важные моменты проведения спленосорбции у детей: подбор массы донора с учетом массы пациента; подключение селезенки к сосудам пациента не более чем через 1 час от момента забоя донора.

4. Эффективность спленосорбции оценивают по степени токсемии количественным методом в культуре парameций, по содержанию в крови Т-лимфоцитов и фагоцитов и динамике клинических проявлений болезни.

5. При диагностике и лечении детей с ГВЗ следует применять разработанный нами алгоритм детского хирурга, включающий последовательность действий, методы лечения (комплексные традиционные и спленосорбция) и оценки его эффективности.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВЫДЕЛЕНИЕ ЛИМФОЦИТОВ ПО МЕТОДУ BOYUM (1974)

Кровь (2-3 мл) наливают в пробирки, содержащие гепарин (25 ЕД на 1 мл), и разводят в два раза раствором Хенкса.

Для выделения лимфоцитов используют градиент верографин-гипака: смешивают 12 частей 9% фиколла и 5 частей 34% верографина так, чтобы плотность раствора составила 1,077 г/мл.

Разведенную кровь осторожно, по стенкам пробирки наслаивают на поверхность 3 мл фиколл-верографина, центрифугируют при комнатной температуре 30 мин при 1500 об/мин. Образовавшийся слой лимфоцитов (белое узкое кольцо в интерфазе) забирают и трижды (по 10 мин) отмывают в растворе среды 199 при 800-1000 об/мин. Подсчитывают число лимфоцитов и доводят концентрацию взвеси до 2 млн. клеток в 1 мл. Жизнеспособность лимфоцитов определяют при окраске трипановым синим.

ВЫЯВЛЕНИЕ Т-ЛИМФОЦИТОВ МЕТОДОМ Е-РОЗЕТКООБРАЗОВАНИЯ (JONDAL ET AL., 1972)

Содержание Т-лимфоцитов определяют в реакции спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК). Принцип заключается в прикреплении к поверхности Т-лимфоцитов эритроцитов барана. При этом образуется розетка, состоящая из центрально расположенного лимфоцита с прикрепленными к нему со всех сторон эритроцитами барана.

Одновременно с выделением лимфоцитов готовят взвесь бараньих эритроцитов: эритроциты барана, хранящиеся в консерванте при 4°C, отмывают несколько раз физиологическим раствором и готовят взвесь в среде 199 в концентрации 100 млн в 1 мл.

В пробирке смешивают приготовленные взвеси эритроцитов барана и лимфоцитов (по 0,1 мл), центрифугируют 5 мин при 800 об/мин, помещают в холодильник и выдерживают 30 мин при 4°C, добавляют холодный глутаровый альдегид до конечной концентрации 0,6%.

Из осадка клеток приготавливают мазки, которые окрашивают по Романовскому-Гимза. Учет Т-лимфоцитов проводят в окрашенной мазке, отмечая среди них розеткообразующие, то есть присоединившие три и более эритроцитов. Количество Т-лимфоцитов выражается в процентах к общему числу лимфоцитов (относительный показатель) и числом Т-лимфоцитов, содержащихся в 1 мкл крови (абсолютный показатель). Расчеты выполняют по формуле:

$$\text{Количество Т-лимфоцитов в 1 мкл крови} = \frac{a \cdot b \cdot v}{10\,000}, \quad (1)$$

где a - количество лейкоцитов в 1 мкл крови; b - процент лимфоцитов в крови; v - процент розеткообразующих Т-лимфоцитов в крови.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ Т-СУПРЕССОРОВ И Т-ХЕЛПЕРОВ

Проводят нагрузочными тестами с теофиллином (Лебедев К.А., Понякина И.Д., 1990). Т-супрессоры относятся к теофиллинчувствительным клеткам, Т-хелперы - к резистентным. Реакцию проводят аналогично Т-роzetkoобразованию с тем отличием, что к исходной суспензии приливают равный объем 0,01 М раствора теофиллина в растворе Хенкса, инкубируют при 37°C один час, а затем приливают эритроциты барана и выполняют процедуры для определения Т-роzetок (см. выше). Количество теофиллинчувствительных Т-супрессоров определяют по формуле:

$$T_c = T - \text{РОК}_{\text{общ.}} - T_{\text{трх}}, \quad (2)$$

где: T - $\text{РОК}_{\text{общ.}}$ - общее содержание розеткообразующих лимфоцитов; $T_{\text{трх}}$ - число теофиллинрезистентных Т-хелперов (число Т - РОК, оставшихся после воздействия теофиллина).

В-РОZЕТКООБРАЗОВАНИЕ С ЭРИТРОЦИТАМИ МЫШИ

Выполняется так же, как Т-роzetkoобразование, но в качестве тест-системы используются эритроциты мыши в той же концентрации (Лебедев К.А., Понякина И.Д., 1990).

Определение антигенсвязывающих лимфоцитов (Гариб Ф.Ю. и др., 1988) заключается в образовании розеток, состоящих из центрально расположенного сенсibilизированного лимфоцита и прикрепленных к нему эритроцитов, предварительно нагруженных антигеном (порядок выполнения см ниже).

Получение органоспецифических антигенов из клеточных мембран различных органов. Ткань, взятую у погибших от случайных травм не позднее

4 ч после смерти, отмывают от крови и измельчают в гомогенизаторе в 0,03-0,5 М трисбуфере с HCl (pH 7,8-8,2) 1-1,5 мин при 13000-20000 об/мин и центрифугируют при 3000 об/мин. Из надосадка получают клеточные мембраны, ресуспендируют их в том же объеме буфера и переводят в растворимое состояние обработкой папаином при соотношении фермент-белок - 1:25 при инкубации 1 час при 37°C. Добавляют йодацетат натрия до конечной концентрации 0,05 М для инактивации действия папаина и центрифугируют 1 ч при 37000 об/мин. Супернатант собирают, концентрируют и наносят на хроматографическую колонку с сефадексом G-200 (2,5 × 100). Очищенный антигенсодержащий препарат собирают по 10 мл. Концентрацию антигена по белку доводят до 1 мг/мл.

Приготовление антигенного белкового иммуносорбента на основе химической связи антигена с нативными эритроцитами через хлорид хрома. Готовится тщательно отмтая в физиологическом растворе 50% взвесь эритроцитов человека 1 группы и 0,1-0,3% свежеприготовленный хлорид хрома на физиологическом растворе. Смешивают равные объемы 50% суспензии эритроцитов, антигена (оптимальная концентрация - 0,3-1 г%) и раствора хлорида хрома. Инкубируют при комнатной температуре в течение 5 мин, 3 раза отмывают в забуференном физрастворе, 4-й раз - в среде 199 и доводят суспензию эритроцитов до 2,3% концентрации. Параллельно, для контроля неспецифических реакций проводят реакцию с эритроцитами, нагруженными альбумином.

Способ контроля качества нагружения белковых антигенов на эритроциты. Важным моментом в ходе реакции непрямого розеткообразования является использование антигенных иммуносорбентов хорошего качества, которое в значительной мере зависит от полноты нагружения антигена на поверхность эритроцитов. Для выяснения: вся ли мембрана закрыта антигеном - используют реакцию прямой гемагглютинации. В оптимальном варианте при полном нагружении мембран эритроцитов антигеном - реакция отрицательная; если имеются участки мембраны, свободные от антигена, то эритроциты агглютинируются в присутствии антиэритроцитарной сыворотки. С помощью этого способа могут быть отработаны оптимальные режимы для нагружения различных антигенов на эритроциты. Антиэритроцитарную сыворотку разводят в физрастворе, готовят двукратные разведения, добавляют равные количества приготовленного белкового эритроцитарного диагностикума. Учет реакции проводят через 2 ч.

Обязательно следует контролировать:

- 1) отсутствие спонтанной агглютинации диагностикума в физрастворе;
- 2) агглютинирующую способность антиэритроцитарной сыворотки с нативными эритроцитами. Результаты можно считать достоверными лишь при получении отрицательного результата в контроле 1 и положительного в контроле 2.

Определение антигенсвязывающих лимфоцитов в реакции непрямого розеткообразования. Смешивают равные объемы суспензии лимфоцитов и антигенного диагностикума (соотношение лимфоцитов и эритроцитов -1:50), центрифугируют 5 мин при 800 об/мин и инкубируют 30 мин при 4°C. Остальные этапы (фиксацию образовавшихся розеток, приготовление мазка, подсчет относительного и абсолютного числа антигенсвязывающих лимфоцитов) проводят аналогично Т-РОК.

Параллельно для контроля неспецифических реакций выполняют реакцию с эритроцитами, нагруженными альбумином.

Содержание антигенсвязывающих лимфоцитов в крови больного определяют по разности между опытной и контрольной пробамии и выражают относительными и абсолютными величинами.

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ (ЦИК)

Выявляют в крови методом преципитации с 3,5% раствором полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 (ПЭГ - тест ОП 280) и результаты выражают в условных оптических единицах.

ФАГОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ

Исследована по методу В.М.Берман и К.М.Славский (1958). Определяли процент фагоцитоза (ПФ), фагоцитарное число (ФЧ) и абсолютное число фагоцитов (АФ) с культурами *E.coli*.

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТОКСЕМИИ В КУЛЬТУРЕ ПАРАМЕЦИЙ (Ф.Ю.ГАРИБ И ДР., 1972)

Для регистрации токсемии у детей с ГВЗ мы применили биологический объект. Принцип метода заключается в определении срока гибели парамеций (*Paramecium caudatum*), помещенных в испытуемую сыворотку. Чем токсичнее среда, тем скорее гибнут парамеции.

В литературе описаны случаи, когда с помощью парамеций выявляли постлучевую токсемию (Генес С.С. и др., 1958; Бычковская И.Б. и др., 1971). Исследователи отмечали время гибели каждой особи и вычисляли среднюю продолжительность жизни парамеций в испытуемой среде.

Г.К.Сахновская (1966) применяла парамеции для определения ожоговой токсемии. Автор отмечала срок гибели всех парамеций. В действительности же получается, что она отмечала продолжительность жизни лишь последней - самой устойчивой парамеции.

Для выявления токсемии у детей с ГВЗ мы применили модификацию этого метода (Гариб Ф.Ю. и др., 1972). Время гибели парameций отмечалось в период их массовой смерти, то есть учитывалась гибель 50% от взятых в опыт. В качестве контроля чувствительности инфузорий к токсическим веществам авторы использовали 2% CaCl_2 . Такой контроль необходим из-за чувствительности парameций к токсическим веществам.

На предметные стекла с лунками помещается по капле культуральной среды с инфузориями и подсчитывается их количество под бинокулярным микроскопом МБС-2 (ув. в 16 раз). Оптимальное число инфузорий в лунке составляет 24-26 особей. Затем в лунки с парameциями накапывают испытываемую сыворотку, тщательно перемешивают с помощью глазной пипетки и определяют время гибели 50% особей. С одной сывороткой одновременно проводится 6 проб. Для контроля чувствительности парameций использовали стандартный токсический раствор - 2% CaCl_2 . Токсичность сыворотки вычисляли по формуле:

$$T = \frac{t_1 - t_2}{t_1} 100, \quad (3)$$

где: T – токсичность испытываемой сыворотки, ед.;
 t_1 – время гибели 50% инфузорий в контрольном 2% растворе CaCl_2 , сек.;
 t_2 – время гибели 50% инфузорий в сыворотке, сек.

Время выполнения одного анализа - 6-10 мин; объем использованной сыворотки - до 0,3 мл.

Парameции культивируются на растворе коровьего молока, которое добавляется из расчета 4 капли на 100 мл отстоянной водопроводной воды. Культуральную среду обновляют через каждые 4 сут: удаляют 1/4 среды и доливают воду до 100 мл. При указанных условиях культивирования в 1 капле среды содержится 22-28 парameций. Для опыта используются парameции, взятые через 3 дня после добавления молока.

Нужно отметить, что понятие "норма" трактуется по-разному. Одни авторы принимают за норму пограничные значения индивидуальных парameтров, другие - границы $M \pm 1,5\sigma$. Как показывает опыт, за норму необходимо принимать границы изучаемых показателей в пределах $M \pm 2\sigma$, поскольку в них расположено 95% всех вариантов вариационного ряда (Гариб Ф.Ю., Залялиева М.В., 1989).

ЛИТЕРАТУРА

Абдуллаходжаев А.А., Абдурахманова Н.К., Закирходжаев У.Д. Биогемосорбция путем экстракорпорального подключения донорской селезенки при химиотерапии злокачественных лимфом.- Мед. журн. Узбекистана, 1990, № 8, с. 9-11.

Акжигитов Г.Н., Сахаудинов В.Г., Юдин Я.Б. Остеомиелит.- М.: Медицина, 1986, - с. 208

Барта И. Селезенка. Анатомия, физиология, патология и клиника. - Будапешт, 1976. - 384 с.

Батчер Э.С., Вайссман И.Л. Лимфоидные органы и ткани.- В кн.: Иммунология / Под ред. У.Пола. Пер. с англ. - М.:Мир, 1987, с.173-199.

Буценко В.Н., Камеристый Г.А., Антониюк Г.А. Применение селезенки свиньи в комплексном лечении больных с гнойной хирургической инфекцией.- Клин. хир., 1988, № 1. с.46-47.

Гариб Ф.Ю. Антитоксические свойства сывороток лучевых реконвалесцентов.- Радиобиология. 1972, Т.12, с.98-103.

Гариб Ф.Ю., Гурарий Н.И., Ахиев Ш.Р. Способ определения антигенсвязывающих розеткообразующих лимфоцитов при болезнях человека.- Лаб. дело, 1988, № 3, с. 34-36.

Жидков К.П., Медведев Ю.А., Добринская Е.К. Экстракорпоральная перфузия ксеноселезенки в лечении гнойных хирургических заболеваний.- Вестн. хир., 1986, № 11, с.86-91.

Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Гераськин В.И. Стафилококковые деструкции легких у детей. - Л.: Медицина, 1978. - 216 с.

Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении.- Врач. дело, 1991, № 1, с.31-36.

Каримов Х.Я., Карабанович А.К., Хакимов З.З. Патофизиологические аспекты монооксигеназной системы.- Ташкент, 1994.- 415 с.

Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Гемосорбция. - М.: Медицина, 1985. - 300 с.

Мануйлов Б.М. Некоторые механизмы защитного действия экстракорпорального подключения донорской селезенки при септических состояниях. - Автореф. дисс. док. - М., 1986. - 42 с.

Павлов В.В., Яжик С.И., Заднепровский В.Н. Экстракорпоральное подключение селезенки свиньи в лечении разлитого гнойного перитонита. - Клин. хир., 1990, № 1, с.44-45.

Панченков Р.Т., Выренков Ю.Е. Лимфосорбция. - М.: Медицина, 1982.-240 с.

Повстяной Н.Е., Козинец Г.П., Сосюра Т.В. Эффективность экстракорпорального подключения селезенки свиньи при ранних и поздних септических осложнениях. - Клин. хир., 1990, № 3, с. 9-10.

Подпрятков Е.Е., Фанюш В.А., Лопушанский Я.М. Методика ЭКПСС. - Клин. хир., 1987, № 1, с. 6-9.

Рахимов С.Р. Остеомиелит у детей. - Ташкент: Медицина, 1988. - 127 с.

Сафаров С.Ю., Цыпин А.Б., Прохоров В.Я. Сорбционная детоксикация ксеноселезенки при стафилококковых поражениях в эксперименте. В кн.: Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1985, № 6, с.34-39.

Цыпин А.Б., Шумаков В.И., Макаров А.А. Клиническое применение ЭКПСС в лечении сепсиса. - Клин. хир., 1988, № 1, с. 17-20.

Шамсиев А.М. Лечение острых деструктивных пневмоний у детей. - Автореф. док. дис. - М., 1983, с. 42.

Шумаков В.И., Цыпин А.Б., Сафаров С.Ю. Экстракорпоральное подключение донорской селезенки с целью детоксикации организма. - Хирургия, 1985, № 4, с. 110-114.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АСЛ – антигенсвязывающие лимфоциты
ГВЗ – гнойно-воспалительное заболевание
ГСЗ – гнойно-септические заболевания
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИД – индекс детоксикации
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
ОГО – острый гематогенный остеомиелит
ОДП – острая деструктивная пневмония
ОЦК – объем циркулирующей крови
СРБ – С-реактивный белок
ССС – сердечно-сосудистая система
ППП – процент положительных проб
T_c – Т-супрессоры
T_х – Т-хелперы
ХПН – хроническая печеночная недостаточность
ЦНС – центральная нервная система
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЭКПСС – экстракорпоральное подключение свиной селезенки

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА I. Теоретические предпосылки применения спленосорбции в лечении гнойно-воспалительных заболеваний	5
Теоретическое и экспериментальное обоснование применения в клинической практике селезенки для гемоперфузии при остром гематогенном остеомиелите и острой деструктивной пневмонии.....	5
Опыт клинического применения спленосорбции при гнойно-воспалительных заболеваниях во взрослом и юношеском возрасте	12
ГЛАВА II. Разработка показаний к спленосорбции при гнойно-воспалительных заболеваниях у детей	20
Определение АСЛ для регистрации возбудителей	22
Клиническая картина	26
Иммунный статус	29
Токсемия	32
Традиционные методы лечения	33
Критерии отбора больных на спленосорбцию	36
ГЛАВА III. Адаптация метода спленосорбции для лечения детей с гнойно-воспалительными заболеваниями	38
ГЛАВА IV. Разработка объективных критериев эффективности спленосорбции у детей с гнойно-воспалительными заболеваниями	42
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	52
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Практические рекомендации	62
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Методы исследования	63
ЛИТЕРАТУРА	68
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	70

Азамат Мухитдинович Шамсиев,
доктор медицинских наук, профессор

Феруз Юсупович Гариб,
доктор медицинских наук, профессор

Мизробжон Усманкулович Супанкулов,
кандидат медицинских наук

СПЛЕНОСОРБЦИЯ У ДЕТЕЙ

**Книга отредактирована, набрана и отпечатана издательством
медицинской литературы им. Абу Али ибн Сино и Ташкентской
книжно-журнальной фабрикой на общественных началах.**

Зав. редакцией и редактор Д. Б. Хусайнова
Художник Э. Валиев
Художественный редактор М. Эргашева
Технический редактор В. В. Мещерякова
Корректор А. Михайлова

ИБ № 2175

Подписано в печать 28.11.95. Формат 60 × 90 ¹/₁₆. Бумага газетная.

Гарнитура "Тип Таймс" Печать офсетная. Усл. печ. л. 4,5.

Усл. кр.-отт. 4,75. Уч. изд. л. 4,7.

Изд. № 23-95 Тираж 1000 экз.. Цена 7с.20г. Заказ № 208

Издательство медицинской литературы имени Абу Али ибн Сино
Государственного комитета по печати Республики Узбекистан.
700129, Ташкент, Навои, 30.

Книжно-журнальная фабрика Государственного комитета по печати
Республики Узбекистан. 700194, Ташкент, массив Юнусабад,
ул. Мурадова, 1.

72 20r

