

Динамический контроль количества лейкоцитов при парентеральном введении гипохлорита натрия в эксперименте и клинике

Dynamic control of the leucocyte amount during the parenteral infusion of sodium hypochlorite in experimental and clinical conditions

V.V. Ivashenko, V.I. Kirpatovskiy, I.V. Chernishev, V.N. Sinyukhin, L.A. Harlamova, L.A. Khodireva, L.M. Nikonova

In this study we have investigated the influence of sodium hypochlorite (SH) on the blood leukocytes in rats (experimental part) and the possible applications of SH in patients with acute pyelonephritis.

Experimental part was performed on 35 white inbred male rats.

Clinical part included 2 groups of patients from urological clinic. First group included 20 patients with acute pyelonephritis (AP). Leucocyte's amount in blood before and at 1-3 and 7-10 days after SH injection and indirect electrochemical blood oxidation (IEBO) was monitored. The second group contained 5 patients in which an AP was diagnosed after operation, and the subpopulation of leukocytes were studied after single IEBO session. The parameters were monitored before IEBO and at 1-3, 3-4 and 7-10 days after.

Experimental and clinical investigations showed that SH had a short, controlled, dose-dependent immunosuppressive action directed at monocytes, lymphocytes and neutrophils. SH can limit the power of cell and humoral defence of the body in situations with massive bacterial load in patients with AP and clinical signs of systemic inflammatory response syndrome. SH activates immune system after single injection at 3-4 and 7-10 days, which is evident as the rise in the all leukocyte subpopulations by means of 5-21% and as the increase of proliferative activity of lymphocytes by 28% and significant increase of effector function of activated T-lymphocytes 1.72 times.

В.В. Иващенко, В.И. Курпатовский, И.В. Чернышев, В.Н. Синюхин, Л.А. Харламова, Л.А. Ходырева, Л.М. Никонова
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

Гипохлорит натрия (ГН) – лекарственное средство, разработанное для моделирования монооксигеназной функции печени, непрямого электрохимического окисления (НЭХО) крови [1, 2]. Уникальность ГН заключается в том, что это вещество синтезируется в нейтрофилах и макрофагах в результате миелопероксидазной активности во время фагоцитоза [3]. Бактерицидная активность ГН в отношении бактерий, вирусов, грибов хорошо изучена [4]. Представляют интерес результаты исследования, в котором комбинированное применение ГН и канамицина значительно повышало антимикробную активность антибиотика в отношении основных представителей гнойной хирургической инфекции – стафилококка и кишечной палочки [5]. Заслуживает внимания также сообщение о возможности регуляции функции иммунной системы активными формами кислорода на примере гипохлорит аниона (ClO^-). Имеются данные о выраженном иммунодепрессивном действии ГН. Парентеральное введение ГН мышам в эксперименте вызывало эффекты, подобные действию циклофосфамида. В клинических исследованиях ГН у больных с дерматомиозитом снижал способность лимфоцитов к розеткообразованию до 27 % против 58 % в контрольной группе [6].

В настоящей статье описаны результаты изучения влияния ГН на лейкоциты интактных крыс в эксперименте и возможности ГН в коррекции иммунного ответа у больных с острым пиелонефритом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальную часть исследования выполнили на 35 белых беспородных крысах-самцах массой 272-440 гр, которые были разделены на 3 группы. Группу интактных животных составили 5 крыс. Их не подвергали никаким воздействиям. Контрольная группа состояла из 15 крыс, им внутривенно (в/в) в течение 4 дней вводили 1,5 мл физиологического раствора 1 раз в день. Экспериментальную группу составили 15 крыс, которым в/в в течение 4 дней вводили 1,5 мл 0,06 % раствора ГН (1,5-1,8 мг/кг) 1 раз в день. Животных выводили из эксперимента на 1, 4 и 7 сутки после прекращения парентерального введения ГН или физиологического раствора. Под эфирным наркозом брали кровь пункционно из нижней полой вены. Клинический анализ крови делали на автоматическом гематологическом анализаторе МЕК 8222K NIHON KONDEM. Контролировали абсолютное число лейкоцитов крови, палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов. ■

Все эксперименты выполнялись в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», принятыми Международным Советом Научных Обществ (СИОМС) в 1985 году, со статьей XI Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 год) и правилами лабораторной практики в РФ (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 267). Крысы содержались в условиях вивария, имели свободный доступ к пище и воде за исключением времени эксперимента.

Клиническую часть исследования провели в условиях урологического стационара в двух группах. 1-ю группу составили 20 больных с острым пиелонефритом, развившимся в раннем послеоперационном периоде. В нее вошли 12 женщин в возрасте от 19 до 63 лет и 8 мужчин в возрасте от 22 до 67 лет. 18 больных были оперированы по поводу мочекаменной болезни, 1 больному выполнили чреспузырную аденомэктомию, 1 больному сделали пластику лоханочно-мочеточникового сегмента по поводу гидронефроза. Все больные получали общепринятую антибактериальную терапию в течение 10 дней, которая оказалась недостаточно эффективной. Клиническая картина характеризовалась гипертермией до субфебрильных цифр, лейкоцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы влево – все это свидетельствовало о наличии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). На 1-е, 5-е и 10-е сутки общепринятой терапии всем больным выполняли клинический анализ крови. Изучали динамику абсолют-

ного числа лейкоцитов крови, палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов, подсчитывали величину лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) [7]. В связи с неэффективностью антибактериальной терапии, на фоне нарастания общей интоксикации, всем больным назначали сеансы непрямого электрохимического окисления крови 0,06 % раствором гипохлорита натрия в дозе 1,9 – 3,3 мг/кг, с общим объемом на курс лечения 400 – 1200 мл. Парентеральное введение 0,06 % раствора ГН осуществляли через катетер в подключичной вене согласно методическим рекомендациям по применению растворов ГН [8]. Контролировали клинический анализ крови до начала курса НЭХО крови, на 1-3 сутки и 7-10 сутки наблюдения. Изучали динамику абсолютного числа лейкоцитов крови, палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов, подсчитывали величину ЛИИ.

Для уточнения характера влияния ГН на субпопуляции лимфоцитов в исследование дополнительно включили еще одну группу больных. 2 группу составили 5 мужчин от 24 до 67 лет, страдающих мочекаменной болезнью, у которых также диагностировали острый пиелонефрит в раннем послеоперационном периоде. Все больные имели признаки ССВО: температура тела более 38°C, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, количество палочкоядерных нейтрофилов более 10 % в лейкоцитарной формуле крови. Пациенты получали антибактериальную и инфузионную

терапию. В отличие от группы 1, в которой больные получали сеансы электрохимической детоксикации неоднократно, до полного купирования ССВО, больным группы 2 ГН вводился в/в, капельно, однократно. Через катетер в подключичной вене вводили 0,06 % раствор гипохлорита натрия в объеме 100 – 300 мл в дозе 1,0 – 2,5 мг/кг. Изучали динамику количества Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток, естественных киллерных клеток. Также контролировали иммунорегуляторный индекс, НК-Т-киллеры, активированные Т-лимфоциты CD3+DR+ и клетки CD3+CD25+, несущие рецептор к интерлейкину 2. Показатели контролировали до и после НЭХО крови раствором ГН на 1-е сутки, на 3-4 сутки и на 7-10 сутки наблюдения. Исследование выполняли на проточном цитометре Beckman Coulter EPICS® XL.

Статистическую обработку данных производили на персональном компьютере, используя программу «Статистика 6», с расчетом достоверности по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе полученных результатов абсолютного числа лейкоцитов в изучаемых группах животных после отмены в/в инъекций 0,06 % раствора ГН было обнаружено достоверное снижение количества сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов на 1-е сутки наблюдения по сравнению с аналогичными данными в группе интактных животных (таб. 1). В экспериментальной

Таблица 1. Динамика абсолютного количества лейкоцитов крови у крыс после 4-х дневного курса парентерального введения физиологического раствора и 0,06 % раствора ГН ($M=M \pm \sigma$)

Показатели	Интактные крысы	1-е сутки		4-е сутки		7-е сутки	
		Контрольная группа	Экспериментальная группа	Контрольная группа	Экспериментальная группа	Контрольная группа	Экспериментальная группа
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	12,1 \pm 4,5	12,3 \pm 7,1	7,4 \pm 1,2	9,6 \pm 2,4	8,8 \pm 5,5	11,4 \pm 5,2	9,8 \pm 0,9 ²
Палочкоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,17 \pm 0,05	0,095 \pm 0,1	0,16 \pm 0,07	0,1 \pm 0,1	0,08 \pm 0,07	0,14 \pm 0,04	0,2 \pm 0,1
Сегментоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	1,85 \pm 0,4	1,39 \pm 0,6	0,8 \pm 0,5*	2,0 \pm 0,7	1,89 \pm 0,5 ²	2,8 \pm 1,0	2,4 \pm 0,98 ²
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	10,7 \pm 2,4	10,0 \pm 7,0	5,2 \pm 0,8*	6,3 \pm 1,8*	4,0 \pm 3,2*	7,8 \pm 4,3	6,8 \pm 1,3
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,6 \pm 0,3	0,7 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,7 \pm 0,2	0,4 \pm 0,2	0,6 \pm 0,1 ²	0,17 \pm 0,07* ^{1,2}
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,19 \pm 0,09	0,12 \pm 0,07	0,14 \pm 0,09	0,46 \pm 0,49	0,24 \pm 0,18	0,3 \pm 0,07 ²	0,16 \pm 0,05 ¹

* - различие достоверно по сравнению с данными в группе интактных крыс ($p < 0,05$)

¹ - различие достоверно по сравнению с контрольной группой животных в те же сроки наблюдения ($p < 0,05$)

² - различие достоверно по сравнению с данными в 1 сутки наблюдения в той же группе ($p < 0,05$)

Таблица 2. Динамика абсолютного числа лейкоцитов и ЛИИ у больных с острым пиелонефритом до проведения сеансов НЭХО крови 0,06 % раствором ГН ($M=M\pm\sigma$). Группа 1

Показатели	Норма	10 суток до НЭХО	5 суток до НЭХО	1-2 суток до НЭХО
Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	4-9	$8,8 \pm 3,4$	$9,7 \pm 4,2$	$12,9 \pm 4,9^{**}$
Палочкоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,04-0,3	$0,5 \pm 0,6$	$0,7 \pm 0,7$	$1,0 \pm 0,8^*$
Сегментоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	2-5,5	$6,0 \pm 2,5$	$6,2 \pm 2,7$	$8,7 \pm 4,1$
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,2-3	$1,5 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,9$	$2,0 \pm 0,7^*$
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,09-0,6	$0,5 \pm 0,3$	$0,8 \pm 0,7$	$0,9 \pm 0,5^*$
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,02-0,3	$0,2 \pm 0,2$	$0,13 \pm 0,14$	$0,3 \pm 0,2$
Базофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0-0,065	$0,007 \pm 0,03$	$0,02 \pm 0,06$	$0,006 \pm 0,025$
ЛИИ, ед	1	$1,7 \pm 1,6$	$1,8 \pm 1,0$	$2,0 \pm 1,8$

* – различие достоверно по сравнению с данными за 10 суток до начала сеансов НЭХО крови ($p < 0,05$);

** – различие достоверно по сравнению с данными за 5 суток до начала сеансов НЭХО крови ($p < 0,05$)

группе крыс общее количество лейкоцитов крови было на 40 % меньше, чем в контрольной группе. Снижение лейкоцитов в экспериментальной группе произошло в основном за счет лимфоцитов, средняя арифметическая которых уменьшилась на 50 %. Особенностью эксперимента явилось то, что в формуле крови крыс преобладают лимфоциты, составляющие почти 90% общего числа лейкоцитов. Абсолютные показатели палочкоядерных нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов на 1-е сутки контроля не имели достоверных различий ни в одной из групп.

На 4-е сутки абсолютное количество лейкоцитов крови у крыс экспериментальной группы увеличилось за счет достоверного увеличения количества сегментоядерных нейтрофилов. В то же время абсолютное число лимфоцитов в экспериментальной группе продолжало снижаться и составило 40 % от нормы. В контрольной группе животных на 4-е сутки наблюдения количество лимфоцитов крови также достоверно снижалось, но в меньшей степени, чем в экспериментальной группе.

Через 7 суток после завершения курса парентерального введения ГН количество лейкоцитов в экспериментальной группе достоверно увеличилось по сравнению с аналогичными данными в 1-е сутки наблюдения, при этом величина средней арифметической данного показателя оставалась меньше, чем в контрольной группе и группе интактных крыс. Достоверно возросло число сегментоядерных нейтрофилов, при этом количество лимфоцитов в экспериментальной группе животных составляло 63 % от нормы.

Абсолютное количество моноцитов крови в экспериментальной группе животных неуклонно снижалось и на 7-е сутки контроля было достоверно ниже, чем аналогичные данные в контрольной группе в те же сроки, на 1-е сутки наблюдения в исследуемой группе и по сравнению с данными в группе интактных крыс.

Изменения в лейкоцитарной формуле крыс экспериментальной группы может быть связано с угнетением процессов клеточного дыхания в митохондриях активно делящихся клеток костного мозга [9], либо с системным действием ГН, влияющим на регуляторные процессы. Мы обнаружили достоверное снижение абсолютного числа сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов на 1-е сутки контроля по сравнению с интактными животными. На 7-е сутки после в/б инъекций 0,06 % раствора ГН наблюдали достоверное снижение моноцитов, причем величина средней арифметической абсолютного количества моноцитов крови составляла менее 20% от нормы. Особенностью полученных результатов эксперимента является быстрое восстановление абсолютного числа сегментоядерных нейтрофилов к 7 суткам контроля в экспериментальной группе крыс, медленнее происходило увеличение количества лимфоцитов в той же группе, а абсолютное число моноцитов в исследуемой группе неуклонно снижалось в течение всего времени наблюдения.

Полученные экспериментальные данные о влиянии ГН на различные популяции лейкоцитов у интактных животных мы сопоставили с изменением тех же данных у больных с острым пиелонефритом (группа 1),

при проведении НЭХО крови 0,06 % раствором ГН. Динамика абсолютного числа лейкоцитов и ЛИИ в течение 10 дней у больных с острым пиелонефритом, получающих общепринятую антибактериальную и инфузионную терапию, представлена в таб. 2.

До начала курса НЭХО крови у больных с острым пиелонефритом, развившемся в раннем послеоперационном периоде, мы наблюдали прогрессирование воспалительного процесса в течение 10 дней наблюдения. Достоверно увеличилось количество лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов. ЛИИ свидетельствовал о наличии резорбтивных процессов из очага воспаления.

В таблице 3 представлены данные абсолютного числа лейкоцитов и ЛИИ в той же группе больных после назначения сеансов НЭХО крови 0,06 % раствором ГН. Уже на 1-3-и сутки обнаружили достоверное снижение абсолютного числа лейкоцитов преимущественно за счет палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. Количество моноцитов крови достоверно снизилось более чем на 50%. ЛИИ практически нормализовался.


На 7-10-е сутки после начала сеансов НЭХО крови количество палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов оставалось достоверно ниже исходных значений, а количество моноцитов достоверно увеличилось по сравнению с 1-3-и сутками. Значение ЛИИ оставалось в пределах нормы. Сеансы НЭХО крови 0,06 % раствором гипохлорита натрия в дозе 1,9 – 3,3 мг/кг с общим объемом на курс лечения 400 – 1200 мл существенно не повлияли на количество лимфоцитов крови, 

Таблица 3. Динамика абсолютного числа лейкоцитов и ЛИИ у больных с острым пиелонефритом после проведения сеансов НЭХО крови 0,06 % раствором ГН ($M \pm \sigma$). Группа 1

Показатели	Норма	До НЭХО крови	1-3 сутки после начала НЭХО крови	7-10 сутки после начала НЭХО крови
Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	4-9	$12,9 \pm 7,0$	$7,0 \pm 3,1^*$	$7,9 \pm 3,0^*$
Палочкоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,04-0,3	$1,2 \pm 1,6$	$0,5 \pm 0,4^*$	$0,4 \pm 0,4^*$
Сегментоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	2-5,5	$8,2 \pm 4,2$	$4,1 \pm 2,3^*$	$4,1 \pm 1,7^*$
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,2-3	$2,1 \pm 1,0$	$1,8 \pm 1,0$	$2,2 \pm 1,0$
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,09-0,6	$1,1 \pm 1,3$	$0,4 \pm 0,3^*$	$0,7 \pm 0,5^{**}$
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,02-0,3	$0,19 \pm 0,15$	$0,17 \pm 0,17$	$0,27 \pm 0,2$
Базофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0-0,065	$0,04 \pm 0,1$	$0,03 \pm 0,05$	$0,02 \pm 0,04$
ЛИИ, ед	1	$1,7 \pm 1,1$	$1,2 \pm 1,2^*$	$0,6 \pm 0,5^*$

* – различие достоверно по сравнению с данными до начала сеансов НЭХО крови ($p < 0,05$);** – различие достоверно по сравнению с данными на 1-3 сутки после начала сеансов НЭХО крови ($p < 0,05$)

которое оставалось в пределах нормальных величин.

Результаты изучения иммунного статуса в группе 2 представлены в таблице 4. В этой группе больным с острым пиелонефритом и системным ответом на воспаление НЭХО крови 0,06 % раствором гипохлорита натрия в объеме 100 – 300 мл и в дозе 1,0 – 2,5 мг/кг проводили однократно. Наиболее выраженные изменения в иммунном статусе пациентов обнаружили на 1-е сутки после одного сеанса НЭХО крови 0,06 % раствором ГН. Снижалось абсолютное количество практически всех субпопуляций лимфоцитов. Наиболее чувствительными оказались В-лимфоциты. Их количество уменьшилось достоверно по сравнению с исходными данными. Величина средней арифметической иммунорегуляторного индекса снизилась до 0,95 %.

На 3-4-е и 7-10-е сутки наблюдали обратную реакцию: увеличение абсолютного числа всех субпопуляций лимфоцитов. Достоверно увеличилось количество Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов и естественных киллерных клеток. Процент активированных Т-лимфоцитов: CD3+DR+ и CD3+CD25+ неуклонно возрастал после НЭХО крови раствором ГН. Это указывало на усиление эффекторных функций Т-лимфоцитов.

Таким образом, к 3-4 и 7-10-м суткам наблюдения отметили не только увеличение общего числа лимфоцитов на 15 %, Т-лимфоцитов - на 16 %, В-лимфоцитов - на 5 % по сравнению с данными до начала сеанса НЭХО крови, но и улучшение эффекторной функции Т-лимфоцитов. Количество Т-хелперов увеличилось на 9 %, Т-цитотоксических лимфоцитов – на 20 %, естественных киллерных клеток – на 21 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальные исследования на животных выявили существенное действие ГН на нейтрофилы, лимфоциты и моноциты крови после 4-х дневного в/б введения в дозе (1,5-1,8 мг/кг). По-видимому, подобное влияние ГН на лейкоциты обусловлено как непосредственным угнетающим влиянием препарата на клетки крови, так и системным воздействием на регуляторные механизмы целостного организма. Циторедуктивное действие ГН на лейкоциты крови носит кратковременный характер. Уровень сегментоядерных нейтрофилов нормализуется на 4-е сутки после прекращения действия ГН, количество лимфоцитов приближалось к нормальным показателям на 7-е сутки наблюдения. Наиболее сильное влияние у крыс ГН оказал на моноциты крови. На 7-е сутки после прекращения

Таблица 4. Динамика данных иммунного статуса после одного сеанса НЭХО крови 0,06 % раствором ГН ($M \pm \sigma$). Группа 2

Показатели	Норма	До сеанса НЭХО крови	После сеанса НЭХО крови	1 сутки наблюдения	3-4 сутки наблюдения	7-10 сутки наблюдения
Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	4-9	$10,72 \pm 1,67$	$9,63 \pm 0,9$	$11,22 \pm 5,07$	$9,13 \pm 1,89$	$8,4 \pm 2,38$
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,2-3	$2,02 \pm 1,41$	$1,75 \pm 1,35$	$1,68 \pm 0,96$	$2,13 \pm 1,52$	$2,37 \pm 1,11$
В-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,1 – 0,5	$0,149 \pm 0,091$	$0,14 \pm 0,079$	$0,105 \pm 0,05^*$	$0,13 \pm 0,07$	$0,15 \pm 0,07^{**}$
Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,8 – 2,2	$1,56 \pm 1,09$	$2,06 \pm 2,18$	$1,29 \pm 0,7$	$1,70 \pm 1,01$	$1,87 \pm 0,83^{**}$
Т-хелперы, $\times 10^9/\text{л}$	0,6 – 1,6	$0,82 \pm 0,62$	$0,8 \pm 0,63$	$0,62 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,57$	$0,91 \pm 0,5^{**}$
Т-цитотоксические клетки, $\times 10^9/\text{л}$	0,3 – 0,8	$0,7 \pm 0,45$	$0,51 \pm 0,39$	$0,65 \pm 0,42$	$0,64 \pm 0,47$	$0,88 \pm 0,37$
Имунорегуляторный индекс	1 – 2,5	$1,2 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,6$	$0,95 \pm 0,5$	$1,3 \pm 0,7$	$1,1 \pm 0,6$
Естественные киллерные клетки, $\times 10^9/\text{л}$	0,15 – 0,6	$0,25 \pm 0,23$	$0,22 \pm 0,12$	$0,24 \pm 0,25$	$0,33 \pm 0,29$	$0,31 \pm 0,23^{**}$
НК-Т-клетки, %	1 - 5	$6,9 \pm 4,2$	$5,2 \pm 4,3$	$7,7 \pm 4,6$	$6,1 \pm 3,8$	$7,9 \pm 5,1$
Активированные Т-лимфоциты (CD3+ DR+), %	1 - 5	$6,4 \pm 6,3$	$7,7 \pm 5,2$	$8,4 \pm 5,0$	$9,1 \pm 3,8$	$11,0 \pm 5,8^{**}$
Клетки CD3+ CD25+, %	1 - 5	$4,6 \pm 1,5$	$4,2 \pm 1,3$	$3,9 \pm 1,6$	$5,6 \pm 2,6$	$5,9 \pm 3,3$

* – различие достоверно по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$);** – различие достоверно по сравнению с 1 сутками наблюдения ($p < 0,05$)

в/в введения ГН количество моноцитов было в 3 раза ниже нормальных значений у интактных животных.

У больных с острым пиелонефритом, клиническое состояние которых соответствовало синдрому системного ответа на воспаление, наблюдали аналогичный динамический ответ со стороны лейкоцитов крови после НЭХО крови 0,06 % раствором ГН. Наименьшему редуцирующему воздействию были подвержены лимфоциты, количество которых снижалось на 14 % на 1-3 сутки наблюдения и возвращалось к нормальным значениям на 7-10 сутки. Количество нейтрофилов снижалось на 50 % на 1-3 сутки контроля и не изменялось до конца исследования, оставаясь в пределах нормы. Моноциты достоверно снижались на 60% на 1-3 сутки контроля, но оставались в пределах нормальных значений.

Анализ динамики количества лимфоцитов у больных с острым пиелонефритом, которым провели один сеанс электрохимической детоксикации, показал, что практически все субпопуляции лимфоцитов испытали угнетающее действие ГН. Наиболее чувствительными оказались В-лимфоциты, их количество достоверно снижалось на 1-е сутки контроля иммунного статуса после парентерального введения 0,06 % раствора ГН. Количество В-лимфоцитов достигло исходной величины только на 7-10 сутки контроля. Аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении субпопуляций Т-лимфоцитов. Минимальное количество Т-лимфоцитов регистрировали на 1-е сутки исследования. На 3-4-е сутки и на 7-10-е сутки наблюдали не только восстановление, но и достоверное увеличение их числа.

Таким образом, НЭХО крови раствором ГН, моделируя монооксигеназную детоксицирующую функцию печени, вызывает кратковременное снижение количества иммунокомпетентных клеток, т.е. оказывает иммунодепрессивный эффект.

Угнетающее действие ГН на лейкоциты (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты) является сложным и неоднозначным. С одной стороны, в условиях чрезмерной микробной нагрузки у больных с синдромом системного воспалительного ответа легкая, контролируемая иммуносупрессия позволяет избежать повышенной миграции фагоцитов в органы и ткани организма, гиперпродукции провоспалительных цитокинов и их длительной циркуляции в сосудистом русле, повреждения эндотелия сосудов и развития синдрома полиорганной недостаточности [10]. А, с другой стороны, ответная приспособительная реакция организма, согласно «золотому правилу нормы» П.К.Анохина [11], всегда сильнее отклоняющего фактора. Реализацию этого правила мы наблюдали в группе больных с острым пиелонефритом после однократного в/в введения 0,06 % раствора ГН, а именно: после короткой иммуносупрессии, на 7-10 сутки контроля во всех субпопуляциях абсолютное число лимфоцитов превышало исходные значения на 5-21 %.

Пульс-терапия метипредом в дозе 250-500 мг/сутки используется в акушерской практике у беременных с острыми инфекционными заболеваниями в сочетании с антибактериальной терапией для снижения интенсивности синдрома системного воспалительного ответа и лечения острого респираторного дистресс-синдрома взрослых [12].

Как и глюкокортикоиды, ГН при электрохимическом окислении крови вызывает иммунодепрессивный (достоверное снижение количества В-лимфоцитов и снижение количества Т-лимфоцитов) эффект. Однако, различие в их действии на иммунную систему заключается в том, что ГН в большей степени подавляет В-клеточный иммунитет [13].

Применяя ГН в клинической практике, мы получаем возможность, подобно глюкокортикоидам, ограничивать чрезмерно активированные клеточные и гуморальные факторы защиты неспецифической резистентности, давая возможность приобретенному (адаптивному) иммунитету проявиться в полной мере спустя 3-5 суток после развития инфекции: антителообразование, иммунный фагоцитоз, киллерная функция лимфоцитов [3].

ВЫВОДЫ

ГН обладает кратковременным, управляемым, дозозависимым иммунодепрессивным эффектом в отношении моноцитов, лимфоцитов и нейтрофилов. ГН способен ограничивать клеточные и гуморальные факторы защиты в условиях чрезмерной микробной нагрузки у больных с острым пиелонефритом и клиническими проявлениями синдрома системного воспалительного ответа. ГН вызывает активацию иммунной системы после однократного воздействия на 3-4 и 7-10 сутки, которая выражается в увеличении количества всех субпопуляций лимфоцитов на 5-21%, усилении пролиферативной активности лимфоцитов на 28% и достоверным увеличением эффекторной функции активированных Т-лимфоцитов в 1,72 раза. ■

Ключевые слова: гипохлорит натрия, острый пиелонефрит, непрямо электрохимическое окисление крови, инфекционно-воспалительные заболевания.

Key words: sodium hypochlorite, acute pyelonephritis, indirect electrochemical blood oxidation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств. 14 вып. // Гл. ред. Г.Л. Вышковский. М.: РЛС 2006. С. 553-554.
2. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Электрохимическое окисление. В кн.: Эфферентные методы в медицине. М. 1989. С. 320-338.
3. Основы иммунологии. В кн.: Иммунология и аллергология (цветной атлас): учебное пособие для студентов медицинских вузов (под ред. А.А. Воробьева, А.С. Бывкова, А.В. Караулова). М.: Практическая медицина. 2006. С. 17-110.
4. Петросян Э.А., Сергиенко В.И., Кулаев Г.К. Гипохлорит натрия в лечении гнойных ран. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1991, Том 146. № 1. С. 40-43.
5. Петросян Э.А., Сергиенко В.И. Повышение антимикробной активности некоторых антибиотиков при комбинированном применении с активными формами кислорода (ОСЛ-). // Актуальные вопросы абдоминальной хирургии.: Тез. докл. Ленинград, 1989. С. 99-100.
6. Сергиенко В.И., Петросян Э.А., Ханферян Р.А. Регуляция иммунной системы активными формами кислорода (ОСЛ-). // Нарушение механизмов регуляции и их коррекция: Тез. докл. IV Всесоюзного съезда патофизиологов. Кишинев, 1989. С. 292.
7. Лыткин М.И., Костин Э.Д. Клиника и диагностика септического шока. В кн.: Септический шок. Ленинград: Медицина. 1980. С. 87.
8. Федоровский Н.М., Гостищев В.К., Долина О.А. Методика непрямо внутривенной электрохимической детоксикации в комплексном лечении синдрома эндотоксикации. // Вестник интенсивной терапии. 1993. № 1. С. 31-33.
9. Yeong-Renn Chen, Chwen-Lin Chen, Xiaoping Liu, Haitao Li, Jay L. Zweier, Ronald P. Mason. Involvement of protein radical, protein aggregation, and effects on NO metabolism in the hypochlorite-mediated oxidation of mitochondrial cytochrome C. // Free Radical Biology & Medicine. 2004, Vol. 37. N. 10. P. 1591-1603.
10. Козлов В.К. Иммунопатогенез сепсиса. В кн.: Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. Киев: АННА-Т. 2007. С. 140-172.
11. Судаков К.В. Общая физиология функциональных систем. В кн.: Основы физиологии функциональных систем. М.: Медицина. 1983. С. 6-30.
12. Козловская Н.Л., Меркушева Л.И., Кирсанова Т.В., Рунихина Н.К. Особенности течения и исхода атипичного гемолитико-уремического синдрома при беременности. // Клиническая нефрология. 2012. № 3. С. 44-49.
13. Тареева И.Е., Шилов Е.М., Краснова Т.Н. Общие подходы к лечению гломерулонефритов. В кн.: Лечение гломерулонефритов. Москва: NOVARTIS. 2000. С.18-46.