

в сравнении с небулайзерной терапией беродуалом, оказалась достоверно выше, как по числу больных с положительным результатом лечения: 85,7% против 49,6% (рис.2), так и по количественным показателям, характеризующим положительную динамику проводимой терапии, (табл.1). Полученные результаты лечения тяжелых форм

СБА показали, что в этой группе больных для повышения эффективности купирования острой стадии обострения, кроме комбинированной небулайзерной терапии, необходимо дополнительное назначение системных ГКС и эуфиллина с момента поступления больного в ПИТ.

COMBINED NEBULISER THERAPY IN PULMONOLOGICAL PRACTICE

Yu.I. Grinshtein, V.A. Shestovitsky

(Krasnoyarsk State Medical Academy)

Inhalation devices are the most optimal drug delivery devices in lung chronic obstructive diseases patients because they look like most logic and effective, as since medication directs to the place where it must work - to the respiratory ways. Advantages of nebulisers consist in delivery of bigger dose to distal parts of respiratory ways, additional oxygen use, aerosol production with high proportion (>50%) of respirable parts of most optimal size (<5 μ m), during short time interval [1]. Present study showed the higher effectiveness of combined nebuliser therapy in severe bronchial asthma patients.

Литература

1. Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей // Рус. мед. журн. - 2002. - #5. - С.255-261.
2. Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия при бронхиальной астме // Астма.ru. - 2001. - #0. - С. 15-20.
3. Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия при бронхиальной астме (часть 2) // Атмосфера. - 2001. - #1(2). - С.22-25.
4. Бронхиальная астма, глобальная стратегия: основные направления лечения и профилактики астмы / ВОЗ. Нац. институт сердце, легкие и кровь // Пульмонология. - 1996. - Приложение. - 165 с.
5. Гринштейн, Ю.И., Шестовицкий В.А., Кулигина А.Н., Черкашина И.И. Дифференцированная терапия тяжелых обострений бронхиальной астмы // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 10-й: Сб. резюме. - СПб., 2000. - №94. - С.31.
6. Емельянов А.В., Тимчик В.Г. Современная диагностика и терапия обострений бронхиальной астмы // Скорая мед. помощь. - 2000. - №3. - С. 6-15.
7. Овчаренко С.И., Передельская О.А., Большакова Т.Д. Оценка безопасности небулайзерной терапии бронходилататорами и суспензией пульмикорта в лечении тяжелого обострения бронхиальной астмы // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 10-й: Сб. резюме. - СПб., 2000. - №163. - С.48.
8. Ребров А.П., Короли Н.А., Гладелина Л.А., Стещенко Р.Н. Ошибки диагностики и лечения астматического статуса // Пульмонология. - 1999. - №4. - С.58-61.
9. Рыжова И.Г., Петрова М.А., Розоренова Т.С. Применение растворов беродуала и лазолвана с помощью небулайзера для неотложной терапии в больных бронхиальной астмой и ХОБЛ в амбулаторных условиях // Новые Санкт-Петербургские Врачебные новости. - 2000. - №3. - С.91-95.
10. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких / Под ред. А.Г. Чучалина. - М., 1999. - С. 17-22.
11. Цой А.П., Архипов В.В. Вопросы клинической фармакологии β -адреностимуляторов // Р.М.Ж. - 2001. - №21(140), Т.9. - С.930-933.
12. Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы // Consilium medicum. - 2000. - Т.2, №10. - С.43-48.
13. Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы // Тер. арх. - 2001. - Т.73. - С.5-9.
14. Чучалин А.Г., Татарский А.Р. Бабаков Д.Л. Применение раствора будесонида для небулизации в лечении больных с обострением бронхиальной астмы // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 9-й: Сб. резюме. - М., 1999. - Т.1, №206. - С.58.
15. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма / Приложение к журналу "врач" // М., 2001. - 143 с.
16. Arigananda P.J., Agnow J.E., Clarke S.W. Aerosol delivery systems for bronchial asthma // Postgrad. Med. J. - 1996. - Vol.72, N.854. - P. 151-156.
17. Bowler S.D., Mitchell C.A., Armstrong J.G. Corticosteroids in acute severe asthma; effectiveness of low doses // Thorax. - 1992. - Vol.47. - P.584-587.
18. Knoch M., Sommer E. Jet nebulizer design and function // Eur. Respir. Rev. - 2000. - Vol.10. - P. 183-191.

© СИЗОНЕНКО В.А., ЦЕПЕЛЕВ В.Л. -

УДК616-001.17:616.831.45

БИОРЕГУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМИ ОЖОГАМИ

В.А. Сизоненко, В.Л. Цепелев.

(Читинская государственная медицинская академия, ректор - заслуж. врач РФ, проф. А.В. Говорин, кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ, зав. - заслуж. врач РФ, проф. В.А. Сизоненко)

Резюме. Представлены результаты комплексного лечения 155 больных с ожогами с использованием пептидных биорегуляторов. Показано, что применение тималина и эпителина спо-

способствует нормализации клеточного и гуморального иммунитета, продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления, а также уровня стресс-гормонов, что сопровождается более быстрой ликвидацией патологического процесса и выздоровлением больных.

До настоящего времени в лечении больных с термическими поражениями применяется противовоспалительная, обезболивающая и антибактериальная терапия, по мере необходимости оперативные вмешательства. Такое лечение нередко остается малоэффективным [4,7]. За последние годы появилось большое количество сообщений о том, что при термической травме возникают выраженные нарушения основных защитных систем организма: иммунитета, неспецифической резистентности, гормональной регуляции, которые требуют коррекции [1,2,8]. На протяжении более 20 лет нами проводятся клинические и лабораторные наблюдения за течением патологического процесса и лечением пострадавших от термической травмы. Особое внимание было обращено на появившиеся в последние два десятилетия биорегулирующие препараты, такие как тималин и эпиталамин [3,5]. Результаты использования этих препаратов в лечении больных с ожогами представлены в данной работе.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 317 пострадавших с глубокими ожогами в возрасте от 15 до 70 лет. Ожоги площадью до 20% были у 118 больных, от 20 до 40 % - у 124 и более 40% - у 75. Наибольшее количество ожогов (58%) произошло от воздействия пламени, у 206 (65%) больных ожоги занимали несколько анатомических областей. В комплексном лечении 76 больных применяли тималин (по 10 мг в/м, в течение 5-10 дней). У 79 - наряду с общепринятой терапией применяли эпиталамин двумя курсами (с первых часов ожогового шока и с 15 дня - после получения травмы) по 10 мг внутримышечно на протяжении 5 дней. 162 пострадавших с аналогичными по тяжести ожогами составили группу клинического сравнения.

Всем больным проводили инфузионную терапию в соответствии с периодами течения ожоговой болезни, а также начиная с 4-7 дня после травмы - этапную некрэктомию. Основным методом закрытия ран явилась свободная аутодермопластика расщепленным лоскутом. При обширных ожогах в большинстве случаев приходилось прибегать к повторным трансплантациям.

Цитологическое исследование раневого отделяемого проводили по методу М.П. Покровской. Субпопуляционный состав лимфоцитов определяли методом непрямой мембранной иммуофлюоресценции с моноклональными антителами ("Сорбент", Москва), концентрацию белков острой фазы воспаления определяли методом нефелометрии на иммунохимическом анализаторе (Bakman, США). Уровень цитокинов определяли методом твердофазного иммуоферментного анализа с помощью наборов реагентов фирмы "Цитокин" (Санкт-Петербург) и "Immunotech Coulter Company" (Франция). Определяли иммуоферментным методом уровень тироксина и ВЭЖХ на хроматографе "Мелихром-4" - кортизола.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Проведенные нами исследования показали, что уже в первый день после ожога возрастает количество лейкоцитов, а общее число лимфоцитов значительно снижается. У больных с тяжелыми ожогами уменьшается число клеток, несущих кластеры CD2⁺, CD2-DR⁺, CD4⁺ и CD8⁺ (табл.1). Особенно резко снижается содержание Т-хелперов, и в меньшей степени - цитотоксических лимфоцитов, благодаря чему коэффициент CD4⁺/CD8⁺ уменьшается почти в три раза. У больных с ожоговой травмой наблюдаются выраженные изменения со стороны гуморального иммунитета. Об

Таблица

Состояние иммунитета у больных с ожогами

Показатель	Здоровые доноры (n=55)	Показатели иммунитета в группах			
		традиционное лечение (n=104)		получавшие тималин (n=57)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,8±0,7	10,6±1,2 *	11,3±0,9*	11,2±1,1*	12,2±1,3*
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,96±0,06	1,25±0,13 *	2,08±0,21	1,19±0,11 *	2,13±0,21 ⁴
CD2, 10 ⁷ /л	1,05±0,05	0,52±0,07*	0,77±0,05	0,50±0,06*	1,24±0,21 ^x
CD4, 10 ⁹ /л	0,65±0,05	0,19±0,02*	0,36±0,03* ^x	0,17±0,02*	0,82±0,07* ^x
CD8, 10 ⁷ /л	0,41 ±0,03	0,32±0,03*	0,46±0,03 ^x	0,30±0,03*	0,44±0,05
CD4/CD8	1,64±0,12	0,59±0,03*	0,78±0,05	0,57±0,04*	1,74±0,11 ^x
CD 19, 10 ⁷ /л	0,53±0,04	0,32±0,03*	0,38±0,04*	0,27±0,03*	0,60±0,05 ^x
IgM, г/л	1,15±0,08	1,08±0,08	1,22±0,07	1,17±0,07	1,09±0,12
IgG, г/л	11,5±0,5	10,1 ±0,72	12,1 ±0,72	10,9±0,66	13,1 ±0,8
IgA, г/л	1,9±0,08	1,76±0,12	1,7±0,15	1,63±0,13	2,62±0,18*

Примечание: * - достоверные различия по сравнению со здоровыми (p<0,05)

^x - достоверные различия по сравнению с периодом до лечения (p<0,05)

Таблица 2.

Содержание цитокинов у больных с ожогами.

Цитокины пкг/мл	Здоровые (n=20)	Показатели цитокинов в группах		
		до лечения (n= 19)	после лечения без тималина (n=8)	после лечения тималином (n= 11)
IL-1a	26±8	130±33*	98124*	112±34*
IL-1p	48±12	128±27*	234136* ^x	64±18 ^x
IL-8	42±15	353111112*	14465±2580* ^x	811511645* ^x
TNFa	24±9	1051±146*	21201343* ^x	645±65* ^x
IL-4	32±14	269±31*	85±17 ^x	246±21*
IL-10	68±12	622±56*	584±68*	348138* ^x

Примечание: * - достоверные различия по сравнению со здоровыми (p<0,05)

^x - достоверные различия по сравнению с периодом до лечения (p<0,05)

этом свидетельствует снижение числа В-лимфоцитов (CD 19⁺) и уменьшение концентрации IgM и IgA. Через 5-7 дней после ожога у больных резко увеличивается концентрация IL-1a, IL-ф, интерлейкина-8 и TNFa, а также противовоспалительных цитокинов: IL-4 и IL-10 (табл.2). В процессе проведения традиционной терапии на протяжении 30 суток не происходило восстановления показателей клеточного и гуморального иммунитета (табл. 1).

Первые наши наблюдения, проведенные у 10 больных, которым тималин вводили начиная с 1-2 дня после ожоговой травмы показали, что такая терапия не эффективна. После окончания курса лечения у больных данной группы изменения в иммунограмме были незначительны и в большинстве случаев недостоверны. Мы пришли к выводу, что в первые дни после действия стрессирующего фактора иммуномодуляторы назначать не имеет смысла, поскольку в это время функция коры надпочечников чрезвычайно напряжена и в кровь поступает большое количество кортикостероидов, которые являются антагонистами гормонов тимуса.

Иная картина наблюдалась в случае применения тималина начиная с 5-го дня после ожога. К концу курса иммуномодулирующей терапии возросло количество лимфоцитов, почти в 2 раза увеличивалось содержание CD4⁺ лимфоцитов, тогда как число CD8⁺ клеток не изменялось. Это привело к нормализации коэффициента CD4⁺/CD8⁺. У больных этой группы увеличивалась концентрация IgA (табл.1). Через 10 дней после применения тималина содержание IL-8 увеличилось менее значительно, чем в группе больных, получавших традиционное лечение. Концентрация IL-1a в процессе лечения тималином практически не менялась, а уровень IL-1 (3 достигал нормы. Содержание TNFa после лечения с применением тималина оказалось в 5 раз ниже, чем у больных, находящихся только на традиционном лечении. Наконец, концентрация IL-4 при использовании тималина практически не изменилась, а IL-10 уменьшилась в 2 раза (табл.2). Следует предполагать, что более низкие цифры провоспалительных цитокинов и более высокое содержа-

ние IL-4 при использовании тималина связано с уменьшением воспалительного процесса.

Нами установлено, что в крови пострадавших появляется С-реактивный белок, более чем в 1,5 раза возрастает содержание α1-антитрипсина, значительно увеличивается уровень церулоплазмينا, орозомукоида, α2-макроглобулина. Одновременно снижается содержание отрицательных белков острой фазы (БОВ) - трансферрина и преальбумина. Под влиянием традиционной терапии уровень положительных БОВ снижается, но далеко не достигает нормы. Особенно высоким остается содержание С-реактивного белка и церулоплазмينا. Между тем, концентрация отрицательных БОВ - трансферрина и преальбумина продолжает сохраняться на очень низких цифрах. У больных с ожогами, получавших тималин, БОВ достигают нормы или приближаются к ней, и лишь концентрация С-реактивного белка остается на относительно высоких цифрах (36±6,4 усл. ед), хотя его содержание оказалось в 2 раза ниже, чем при традиционной терапии (72±6,8 усл. ед).

Если тималин применялся с первых дней после ожоговой травмы, то результаты терапии существенно не отличались от таковых при традиционном лечении. При назначении тималина на 5-7 сутки улучшалось состояние больных, уменьшались боли, снижалась температура тела, возрастала двигательная активность, уменьшалось гнойное отделяемое из ран, сроки первой аутодермопластики сократились в среднем на 5 дней (p<0,05), а сроки лечения в стационаре на 11 суток (p<0,05).

Нами было установлено, что при шоке и ожоговом истощении происходит снижение концентрации низкомолекулярных пептидов эпифиза [6]. Учитывая полученные факты, а также то, что эпителин обладает способностью воздействовать не только на иммунитет, но и на гормональную регуляцию [3], мы применили данный препарат для лечения больных с тяжелыми ожогами.

Установлено, что уже в первые сутки после ожоговой травмы у больных с площадью ожога до 20% поверхности тела, получавших традиционное лечение, концентрация кортизола возрастала в 2 раза, а с ожогами 20-40% - увеличивалась в

7,5 раз. Повышение концентрации кортизола сохранялось на протяжении 7 дней от момента травмы, а к 14-му - его уровень становился ниже нормы и при традиционной терапии не восстанавливался к 25 и даже 50 дню. Следует отметить, что если с первых часов после травмы больным вводили эпителиамин, то нарастание уровня кортизола шло более медленными темпами, а его концентрация повышалась не столь значительно, чем в контрольной группе.

Содержание другого стресс-гормона - тироксина как в группе больных, получавших эпителиамин, так и в группе клинического сравнения с площадью глубокого ожога до 20% поверхности тела на протяжении 7 дней после травмы оставалось повышенным. К 14 дню концентрация тироксина в крови больных, получавших традиционное лечение, становилась ниже нормы и сохранялась таковой вплоть до 50-го дня. При использовании эпителиамина, уровень тироксина снижался не столь значительно. У больных с площадью ожога более 20% уровень тироксина был повышен только в первые 24 часа после травмы. К концу первых суток наступало снижение концентрации этого гормона ниже нормы и сохранялось таковым вплоть до 50-го дня. Если применялся повторный курс терапии эпителиамином, то уровень общего тироксина на 25 и 50 сутки не выходил за пределы колебаний, характерных для здоровых людей.

Представленные данные свидетельствуют о том, что применение эпителиамина у больных с ожогами с одной стороны способствует более слабому росту концентрации стресс-гормонов в крови, а с другой - приводит к более медленному их снижению и более быстрому восстановлению до нормы. Таким образом, регулируя выработку стресс-гормонов, эпителиамин обладает противошоковым эффектом.

Наши наблюдения показали, что при ожоговой болезни эпителиамин, как и тималин обладает иммуномодулирующим действием, хотя в меньшей степени выраженности [6].

BIOREGULATING THERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH SEVERE BURNS

V.A. Sizonenko, V.L. Tsepelev

(Chita State Medical Academy)

The results of complex treatment of 155 patients with burns by peptide bioregulators are presented. Administration of thymaline and epithalamine promotes normalization of cellular and humoral immunity, level of proinflammatory and contrainflammatory cytokines, acute phase proteins and stress-hormones. This stimulates recovery of the patients.

Литература

1. Белоцкий С.М., Борисова Т.Г., Снастина Т.Н. Характеристика фагоцитов, Т- и В-лимфоцитов у обожженных // Иммунология. - 1983. - №6. - С.51-55.
2. Вихриев Б.С., Ломоносов А.С., Хавинсон В.Х. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у обожженных после аутодермопластики // Клинич. хирургия. - 1985. - №3. - С.15-17.
3. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). - СПб.: Наука, 1996. - 74 с.
4. Пахомов С.П. Хирургия ожогов у детей. - Н.Новгород: Изд-во НГМА, 1997. - 207 с.
5. Применение пептидных биорегуляторов в хирургии и онкологии / Под ред. Б.И. Кузника. - Чита, 2001. - 352 с.
6. Цепелев В.Л. Пептиды эпифиза в патогенезе и лечении ожоговой болезни: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Иркутск, 1993. - 20 с.
7. Юденич В.В., Гришкевич В.М. Руководство по реабилитации обожженных. - М.: "Медицина", 1998. - 368 с.
8. Rioja L.F., Alonso P. Prognostic value of the CD4/CD8 lymphocyte ratio in moderately burned patient // Burns. - 1993. - Vol.19, N.3. - P. 198-201.

У больных, получавших эпителиамин, уменьшалось количество отделяемого из ожоговых ран, появлялись мелкозернистые розовые грануляции, отмечалась в большинстве случаев активная краевая эпителизация. На 8-12 сутки, по сравнению с контрольной группой больных, уменьшалось количество нейтрофилов в раневом отделяемом и возрастало число макрофагов, к двенадцатым суткам снижалось количество дегенеративно измененных лейкоцитов (с 48,4% до 32,6%) и возрастало количество полибластов и фибробластов. Во все сроки исследования под влиянием эпителиамина усиливалась фагоцитарная активность лейкоцитов раневого отделяемого. Таким образом, эпителиамин способствует более быстрому очищению ран и смене воспалительного типа цитограмм на регенераторный. Сроки проведения первой дерматомной пластики у больных, получавших эпителиамин, сократились на 22% ($p<0,05$), а сроки лечения больных в стационаре - на 17,4% ($p<0,05$).

Результаты наших наблюдений показывают, что в первые дни после ожоговой травмы применение тималина не показано. Лучше всего этот препарат назначать с 5-7 дня, когда заканчивается стадия напряжения общего адаптационного синдрома. В эти сроки еще не успевают развиться тяжелые инфекционные осложнения, и введение тималина предотвращает их возникновение. В то же время, эпителиамин, будучи нейроэндокринным регулятором, может быть использован для восстановления гормонального баланса, а также коррекции нарушений клеточного и гуморального иммунитета уже с первого дня после травмы.

Таким образом, тималин и эпителиамин являются эффективными биорегулирующими препаратами, оказывающими выраженное влияние на состояние клеточного и гуморального иммунитета, содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также систему гормональной регуляции, что способствует более быстрому выздоровлению больных.