

Ожоговый сепсис представляет одну из наиболее значимых проблем, привлекающих к себе внимание исследователей и практических врачей. Несмотря на современные, рациональные и патогенетически обоснованные схемы лечения, летальность при нем достигает 70% [1,9]. Одной из важных причин развития сепсиса многие авторы считают нарушение функциональной активности клеток иммунной системы и цитокиновый дисбаланс [3,4,8].

Иммунная недостаточность способствует снижению эффективности проводимой терапии, активации условно-патогенной флоры, следствием чего является затяжное течение ожоговой болезни, развитие осложнений, а в ряде случаев летальных исходов. Поэтому в схему комплексного лечения тяжелообожженных необходимо включать иммунокорректоры. Однако опыт традиционных способов применения иммунокорректоров оказался недостаточно эффективным [2]. Наше внимание привлек новый подход к иммунокорригирующей терапии, основанный на введении в организм аутологических клеток, активированных *in vitro* лекарственными препаратами - иммуномодуляторами, и названный экстракорпоральной иммунофармакотерапией (ЭИФТ) [2]. В качестве иммуноактивного средства мы использовали синтетический аналог препаратов тимуса иммунофан [5].

Проблема дефицита донорской плазмы стала ограничивать возможности использования плазмафереза у ожоговых больных по ранее предложенным методикам. Это определило поиск альтернативных вариантов данного метода детоксикации. На наш взгляд, перспективным является способ программированного плазмафереза с последующей регенерацией плазмы методом непрямого электрохимического окисления крови и плазмы [6, 7].

Целью работы явилось определение эффективности комплексной методики профилактики и лечения вторичного иммунодефицита и гнойно-септических осложнений у тяжелообожженных на основе использования стресс-протекторов, адаптогенов, экстракорпоральных методов детоксикации и иммунокоррекции.

Исследования проведены более чем у 250 больных. В данной статье мы проанализировали результаты 128 больных с тяжелой и крайне тяжелой ожоговой травмой. Контрольную группу (КГ) составили 43 больных, которым применяли общепринятую терапию (анальгезия, седация, инфузионно-трансфузионная терапия, коррекция реологии крови, коррекция водно-электролитного и белкового балансов, плазмаферез, антибиотикотерапия, хирургическое лечение ран) соответственно периоду заболевания. Кроме того, по выходе из ожогового шока больным проводилась иммунокоррекция Т-активином в среднетерапевтических дозах курсом 7-10 дней. Исследуемую группу (ИГ) составили 65 ожоговых больных, у которых в вышеуказанную терапию были включены стресс-протекторные препараты (клофелин, пентамин), адаптогены (милдронат, даларгин, актовегин, инстенон), эфферентные методы лечения (внутривенное лазерное облучение крови - БЛОК, программированный плазмаферез с непрямым электрохимическим окислением крови и плазмы). У 20 больных ИГ с площадью поражения 20-40% на 3-5-е сутки после травмы проводили экстракорпоральную иммунофармакотерапию (ЭИФТ) иммунофаном.

Используемые методики заключались в следующем: в период ожогового шока, после поступления больных в реанимационное отделение, с началом инфузионной терапии вводили внутривенно капельно даларгин 2 мг. При достижении положительных цифр центрального венозного давления (ЦВД) в состав интенсивной терапии включали клофелин в дозе 1,5 мкг/кг (0,36 мкг/кг/час) внутривенно капельно 1 раз в сутки, параллельно продолжая инфузионно-трансфузионную терапию. После выхода больных из ожогового шока клофелин отменяли. Для продолжения нейровегетативной защиты внутримышечно вводили пентамин в дозе 1,5 мг/кг/сут. 4 раза в день. Биопротектор милдронат назначали внутривенно с 1-е по 14-е сутки в дозе 0,5 г/сут. 1 раз в день; актовегин - внутривенно капельно 1 раз в день по 15-20 мг/кг/сут. в период ожогового шока и токсемии. Сеансы БЛОК (Х -0,633 мкм, мощность на выходе световода 2 мВт, экспозиция 30 мин.) проводили с первых суток (через 6 часов после начала инфузионно-трансфузионной терапии, 5-7 сеансов в течение 10 дней).

Проведение методики плазмафереза с непрямым электрохимическим окислением крови и плазмы начинали у больных с ИФ > 130 после стабилизации гемодинамики еще в стадии ожогового шока, у тяжелообожженных в остальных группах - при наличии эндотоксикоза II-III степени.

За 4 часа до плазмафереза внутримышечно вводили пентамин 5% - 0,5 мл. Сеанс БЛОК (по стандартной методике) проводили за 30 мин. до плазмафереза. Преднагрузку осуществляли инфузией реополиглобулина (5-6 мл/кг) с тренталом (1,5 мг/кг). После преднагрузки вводили внутривенно пентамин 5 мг. Забор крови проводили во флаконы с цитратом натрия из расчета 1/5 объема циркулирующей крови, после чего начинали инфузию 5% раствора глюкозы (5-7 мл/кг) с ингибиторами протеаз (контрикал 150-300 ЕД/кг). Во время инфузии глюкозы внутривенно вводили раствор CaCl_2 - 15 мг/кг, димедрол -0,15 мг/кг, раствор пиридоксина гидрохлорида (витамин В6) - 1,5 мг/кг.

После забора крови во флаконы вводили гипохлорит натрия в концентрации 600 мг/л, соотношение гипохлорит натрия/кровь 1,0-0,5 мл/10 мл. Кровь центрифугировали 15 мин. со скоростью 2000 об./мин. В дальнейшем плазму эксфузировали в стерильный флакон, а эритроциты после разведения раствором «Дисоль» 1:1 возвращали ренту. Взамен удаленной плазмы в том же количестве вводили донорскую плазму (70% от объема) и альбумин (протеин) - 30% от объема. В эксфузированную плазму вводили гипохлорит натрия в концентрации 600 мг/л, соотношение гипохлорит натрия/кровь 2,0-1,0 мл/10 мл. После этого плазму охлаждали до +4, +6 °С в условиях бытового холодильника с экспозицией 2-16 часов. Затем плазму центрифугировали 15 мин. со скоростью 2000 об./мин.

Осажденный криогель удаляли, плазму замораживали в морозильной камере при температуре -14 °С. Через сутки больному проводили следующий сеанс плазмафереза: эксфузированную плазму возмещали размороженной аутоплазмой. Количество сеансов плазмафереза определялось клиническими и лабораторными показателями токсемии и колебалось в пределах от 1 до 3.

С целью профилактики бактериальных и септических осложнений больным с ожоговой токсемией проводилась экстракорпоральная обработка лейкоцитов иммунофаном.

Донорская кровь забиралась через центральный венозный коллектор в утренние часы в количестве 200-400 мл. В качестве антикоагулянта использовался гепарин из расчета 25 ЕД/мл крови. После забора флаконы с эксфузированной и гепаринизированной кровью центрифугировали 15 минут со скоростью 1500 об./мин., после чего плазму эксфузировали. В стерильный флакон собирали лейкоцитарную пленку и разводили раствором NaCl 0,9% - 200-250 мл и «Средой 199» 50-100 мл. В это время эритроциты возвращались больному. Во флакон с лейкоцитарной взвесью добавляли иммунофан 75-125 мкг на 1×10^9 лейкоцитов: полученный раствор инкубировали 90 минут при $t = 37^\circ\text{C}$, затем повторно центрифугировали 15 минут со скоростью 1500 об./мин. После центрифугирования из флакона удаляли раствор до лейкоцитарной пленки, лейкоциты отмывали 3 раза стерильным физиологическим раствором 200-300 мл, отмытые лейкоциты разводили NaCl 0,9% 50-100 мл и внутривенно капельно переливали больному.

В результате исследования установлено, что **ожоговая травма с площадью поражения 20-40% (ИФ 70-130)** в первые часы в КГ и ИГ сопровождалась возрастанием показателей клеточного иммунитета. На 5-е сутки концентрация Т-общих лимфоцитов КГ снижалась на 44,4%, Т-хелперов - на 79,9%. Так как снижение количества Т-лимфоцитов КГ происходило как за счет хелперов, так и за счет супрессоров, а депрессия хелперного звена была выражена значительно, то сохранялось нарушение соотношения этих клеток в сторону супрессоров и иммунорегуляторный индекс (ИРИ) был ниже нормы на 79,5% (рис. 1). Нормализация показателей в этой группе на фоне общепринятой терапии происходила лишь на 35-е сутки.

В отличие от больных КГ, у тяжелообожженных ИГ с ИФ 70-130 концентрация Т-общих лимфоцитов на 5-7-е сутки была достоверно снижена на 27-18,5% по сравнению с нормой, на 5-е сутки превышала таковые показатели КГ на 31,2%, а на 7-е сутки снижалась по сравнению с контролем на 17,1% и на 10-14-е сутки находилась в пределах нормы. Максимальная депрессия Т-хелперов совпадала с началом ООТ. На 5-е сутки показатели Т-хелперов снижались по сравнению с нормой на 53,8%, но были выше, чем в контроле, на 129,9%. На 7-10-е сутки Т-хелперы ИГ оставались ниже нормы на 22,8-17,4%, но выше по сравнению с КГ на 213,4-123,6% и нормализовались к 14-м суткам. Поэтому ИРИ ИГ на 5-е сутки был еще достоверно снижен по сравнению с нормой на 55,7%, но был выше, чем в контроле, на 116%. В дальнейшем происходило увеличение ИРИ за счет снижения Т-супрессоров и нормализации Т-хелперов, и на 7-14-е сутки он находился в пределах нормы (рис. 1).

Снижение показателей гуморального иммунитета в ИГ наблюдалось с первых часов после травмы, однако оно было значительно менее выражено, чем в контроле. На 5-7-е сутки количество IgM увеличивалось по сравнению с КГ на 148,5-225,8% и находилось в пределах нормы (таблица 1). На 10-14-е сутки они превышали норму на 30,6-41,2%, а показатели КГ - на 200-215,8%. На 10-14-е сутки они превышали норму на 30,6-41,2%, а показатели КГ - на 200-215,8%. Концентрация IgG в ИГ была снижена по сравнению со средней нормой на 5-, 7-, 10- и 14-е сутки на 54,8%, 55,5%, 39,9% и 32,81% соответственно. На 5-7-е сутки сохранялась депрессия IgA. Их количество в этот период было ниже нормы на 73-73,3%, но выше, чем в контроле, на 47,3-42,9%. Однако нормализация этих показателей происходила намного раньше, чем в КГ, - к 14-м суткам, разница соответствовала 292,4%. Количество IgE в ИГ увеличивалось к 5-м суткам, но еще было ниже нормы на 49,4%. В дальнейшем оно нормализовалось и сохранялось в этих пределах на протяжении всей ожоговой болезни (таблица 1).

Крайне тяжелая ожоговая травма с ИФ > 130 сопровождалась наиболее выраженными сдвигами в иммунологическом статусе. Практически с первых минут ожоговой болезни наблюдался высокий лимфоцитоз как за счет хелперов, так и за счет супрессоров. Депрессия клеточного иммунитета в КГ наиболее была выражена в стадию ООТ. На 5-е сутки количество Т-общих клеток снижалось на 51,8% по сравнению с нормой, затем увеличивалось, но оставалось ниже нормы на 10-14-е сутки на 14,7-13,9%. Концентрация Т-супрессоров КГ на 5-е сутки была на 29,2-19,8% ниже нормы и не отличалась от таковых в контроле. Применение стресс-протекторной и адаптогенной терапии, внутривенного лазерного облучения крови и методики программированного плазмафереза позволило уменьшить количество Т-супрессоров в стадию острой ожоговой токсемии (рис. 2). На 5-е и 10-е сутки различия по сравнению с нормой были недостоверными, а на 7-е и 14-е - ниже нормы на 24,5-18,7%. Однако они достоверно отличались от таковых в КГ и были ниже на 7-14-е сутки на 53,9-32,3%. Концентрация Т-хелперов ИГ максимально снижалась на 5-е сутки на 59,8%, но была выше по сравнению с КГ на 131%. На 7-14-е сутки эти показатели были ниже нормы на 33-20,7%, но достоверно выше таковых в КГ на 214-36%. Вследствие этого ИРИ возвращался к норме и был выше показателей КГ на 7-14-е сутки на 575-101,7%.

Концентрация IgA ИГ снижалась к концу ожогового шока и была ниже нормы на 78,7%. В этих пределах показатели IgA находились на 5-е и 7-е сутки, затем увеличивались к 10-м суткам по сравнению с КГ на 170,8%, но

оставались еще ниже нормы на 56,7%. К 14-м суткам количество IgA ИГ приближалось к нижней границе нормы, но оставалось достоверно ниже средней нормы на 25%, хотя и превышало таковые показатели в КГ на 294,7%. К началу ООТ (5-е сутки) концентрация IgE ИГ была снижена относительно нормы на 55,9%, а контрольной группы - на 26,3%. Численность IgE оставалась ниже нормы на 7-10-е сутки на 40,1-20,4% соответственно и ниже, чем в КГ, на 57,3-60,2% и нормализовалась к 14-м суткам. Концентрации IgM ИГ на протяжении всей острой ожоговой токсемии находились в пределах нормы и лишь к концу 14-х суток достоверно превышали ее на 22,4%. Эти показатели были выше контрольных на 5-10-е сутки на 153,6-203,1%, на 14-е сутки - на 225% (таблица 2).

Количество IgG ИГ на 5-е сутки было достоверно выше, чем в контроле, на 52,5%, но ниже средней нормы на 60,6%. На этом уровне оно оставалось до 7 суток, затем возрастало и на 7-14-е сутки было выше, чем в КГ, на 73,9-125%. Концентрация IgM ИГ на 21-35-е сутки находилась в пределах нормы. Значения IgG ИГ на 21-35-е сутки приближались к нижней границе нормы, но оставались достоверно ниже средней нормы на 29-34,2% и превышали таковые показатели в КГ на 119,5-41,7% (таблица 2).

Методика ЭИФТ с иммунофаном была использована у 20 больных с ИФ 70-130. В результате анализа показателей клеточного иммунитета у исследуемых больных установлено, что через сутки после проведения ЭИФТ с иммунофаном концентрация Т-лимфоцитов возрастала на 24,8% по сравнению с исходными данными, но была на 13,8% ниже нормы, Т-хелперов - на 30,8% по сравнению с исходными величинами, В-лимфоцитов - на 76,9%, наблюдалась тенденция к увеличению NK-клеток, которые были выше исходных на 14,3% ($p > 0,25$). Численность Т-супрессоров, наоборот, снижалась на 28,1% по сравнению с исходными данными. ИРИ при этом возрастал на 87,5% и находился в пределах нормы (рис. 3).

Применение метода проточной цитофлуориметрии позволило определить численность функционально активных Т-лимфоцитов, экспрессирующих DR-молекулы на своей поверхности. До проведения методики она составляла 18%, через сутки после проведения методики количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих DR-молекулы, увеличивалось до 23% (рис. 4). Важно отметить, что после ЭИФТ с иммунофаном количество циркулирующих иммунных комплексов в крови тяжелообожженных снижалось в 2 раза, и ни у одного из обследуемых больных не было септических осложнений.

Таким образом, проведенные исследования показали, что патологические нарушения со стороны клеточного и гуморального иммунитета у обследованных больных пропорциональны тяжести ожоговой болезни.

Методика экстракорпоральной иммунофармакотерапии способствует дозреванию и дифференцировке иммунокомпетентных клеток, нормализует соотношение клеток основных классов субпопуляций Т-лимфоцитов, что приводит к повышению реактивности организма тяжело-обожженных.

Сочетанное применение стресс-протекторной, адаптогенной терапии и методов экстракорпоральной гемо-коррекции у тяжелообожженных позволило скорректировать и нормализовать показатели клеточного и гуморального иммунитета у тяжелообожженных, что привело к снижению числа гнойно-септических осложнений на 36% и уменьшению общей летальности в 2 раза.

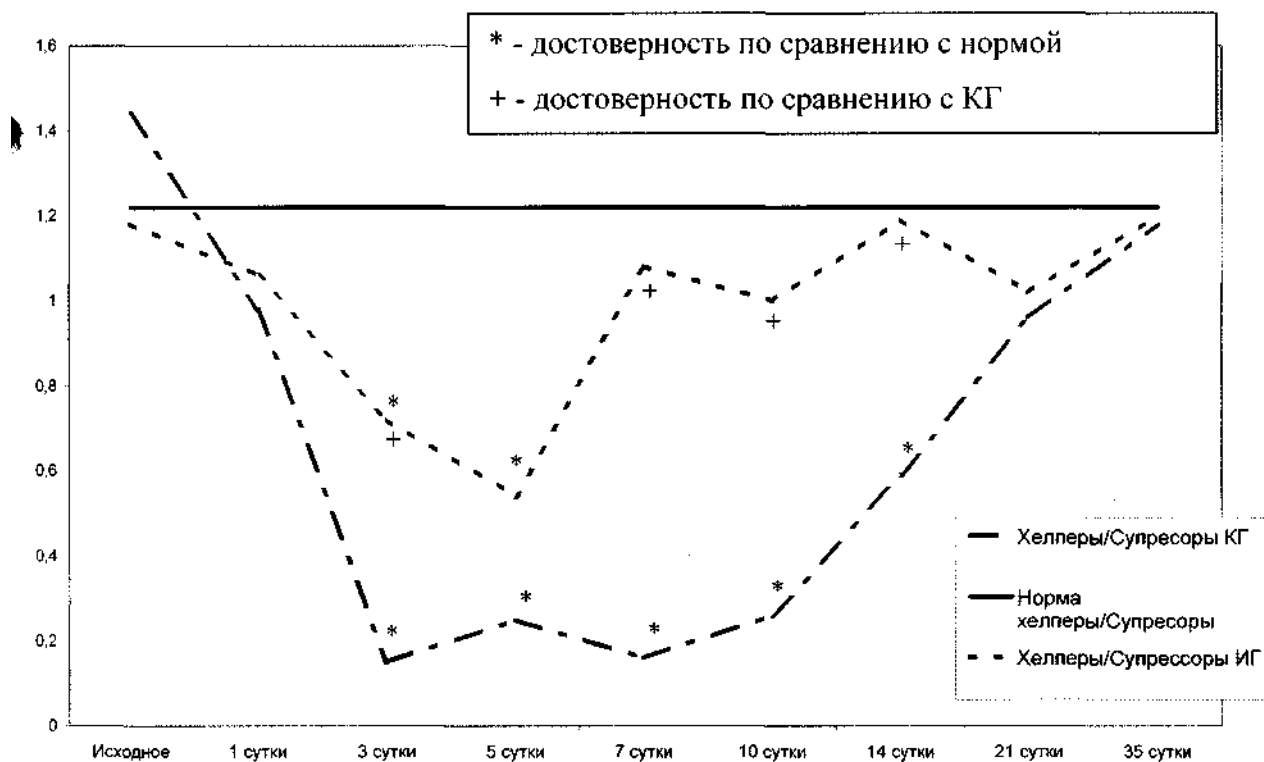


Рис. 1. Изменение иммунорегуляторного индекса у больных с площадью от 20% до 40%.

Изменение показателей гуморального иммунитета у ожоговых больных (S = 20-40%)

исследуемой группы ($M \pm m$, P), n = 12

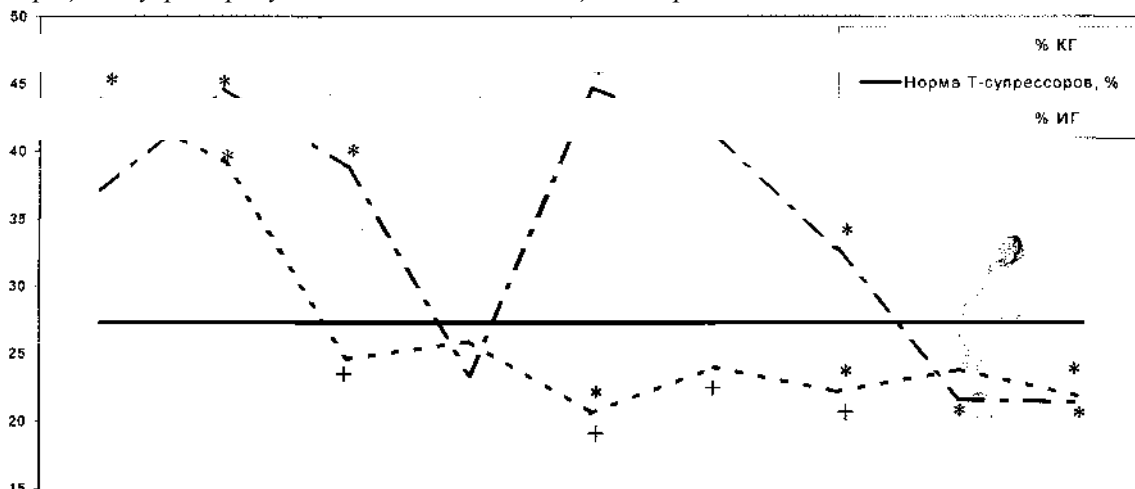
Этапы	IgM (г/л)	IgA (г/л)	IgG (г/л)	IgE (МЕ/мл)
Физиологическая норма	0,5 - 1,0	Г4 - 4,2	8,0 - 16,6	50 - 150
Средняя норма	0,85±0,03	3,0±0,1	12,4±0,31	100,3±3,67
Исходные	0,64±0,07 p < 0,01 Pi	0,95±0,26 p < 0,001	5,62±0,43 p < 0,001	37,9±16,3 p < 0,001 p, > 0,5
1-е сутки	0,70±0,10 p > 0,1 Pi > 0,1	1,12±0,13 p < 0,001 Pi > 0,25	7,57±0,55 p < 0,001 P, > 0,1	40,0±18,1 P < 0,01Ц Pi > 0,P
3-й сутки	0,65±0,09 p < 0,05 Pi < 0,02	0,74±0,22 p < 0,001 Pi > 0,5	5,15±0,37 p < 0,001 Pi < 0,25	25,1±13,8 p < 0,001
5-е сутки	0,82±0,08 p > 0,5 p < 0,002	0,81±0,18 p < 0,001 Pi > 0,25	5,61±0,56 p < 0,001 Pi < 0,05	50,8±13,2 p < 0,001

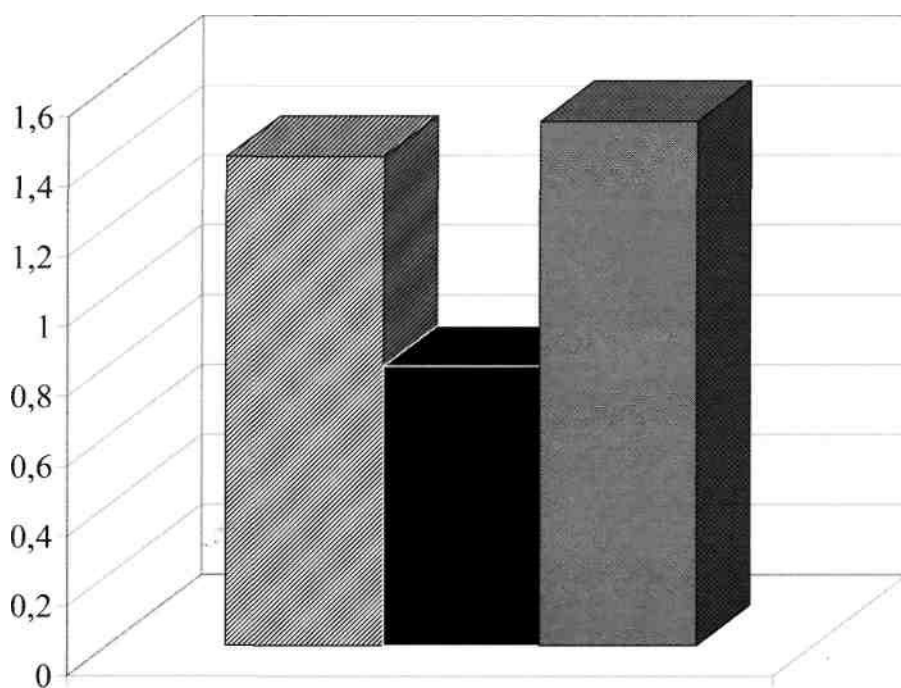
7-е сутки	1,01±0,08 p > 0,05	0,80±0,22 p < 0,001 Pi > 0,5	5,52±0,73 p < 0,001 P! < 0,01	69,1±18,5 p > 0,05 Pi > 0,05
10-е сутки	1,11 ±0,07 p < 0,001 p, < 0,001	1,49±0,15 p < 0,001 p, < 0,02	7,45±0,55 p < 0,001 p, < 0,001	91,6±13,8 P>0,5
14-е сутки	1,20±0,09 p < 0,001 P! < 0,001	2,59±0,29 p > 0,1 P! < 0,001	8,33±0,37 p < 0,001 Pi < 0,001	117,3±14,1 p > 0,1 p < 0,01
21-е сутки	1,10±0,08 p < 0,01	2,80±0,37 P>0,5	10,1±0,74 p < 0,01	103,5±11,1 p > 0,5 Pi > 0,1
35-е сутки	1,03±0,09 p > 0,05 pi < 0,01	2,79±0,33 p > 0,5	9,38±0,55 p < 0,001 p! < 0,01	103,0±9,29 p>0,5 P, > 0,5

Примечание. P — достоверность по сравнению с нормой; p, -по сравнению с контрольной группой.

Исходное 1 сутки 3 сутки 5 сутки 7 сутки 10 сутки 14 сутки 21 сутки 35 сутки

Рис. 2. Изменение концентрации Т-супрессоров у ожоговых больных с площадью поражения более 40%.





ИРИ

Рис. 3- Изменение иммунорегуляторного индекса через сутки после проведения экстракорпоральной иммунофармакотерапии.

Изменение показателей гуморального иммунитета у ожоговых больных ($S > 40\%$) исследуемой группы ($M \pm m, P$), $n = 11$

Этапы	IgM (г/л)	IgA (г/л)	IgG (г/л)	IgE
Физиологическая норма	0,5 - 1,0	1,4-4,2	8,0 - 16,6	50-150
Средняя норма	0,85±0,03	3,0±0,1	12,4±0,31	100,3±3,67
Исходные	0,71±0,07 p > 0,05 Pi > 0,5	1,06±0,29 p < 0,001 Pi > 0,5	6,24±0,48 p < 0,001 Pi > 0,1	42,1±18,1 p < 0,002 Pi > 0,5
1-е сутки	0,78±0,10 p > 0,5 p > 0,25	1,25±0,13 p < 0,001	8,42±0,60 p < 0,001	44,4±11,4 p < 0,001 Pi > 0,5
3-й сутки	0,57±0,08 p < 0,002 p, < 0,05	0,64±0,22 p < 0,001	4,48±0,32 p < 0,001 Pi > 0,5	21,8±12,0 p < 0,001
5-е сутки	0,71±0,07 p > 0,05 Pi < 0,01	0,70±0,16 p < 0,001 Pi > 0,25	4,88±0,49 p < 0,001 Pi	44,2±11,4 p < 0,001 Pi > 0,5
7-е сутки	0,88±0,07 p > 0,5 p < 0,001	0,70±0,19 p < 0,001 Pi > 0,25	4,80±0,63 p < 0,001 p, < 0,01	60,1±16,1 p < 0,02 Pi > 0,05

10-е сутки	0,97±0,06 p > 0,05 Pi < 0,001	1,30±0,13 p < 0,001 p _x < 0,01	6,48±0,48 p < 0,001 Pi < 0,001	79,8±12,0 p > 0,1
14-е сутки	1,04±0,08 p < 0,05 p, < 0,001	2,25±0,26 p < 0,01 p, < 0,001	7,24±0,32 p < 0,001 Pi < 0,001	102,0±12,2 p > 0,5
21-е сутки	0,95±0,07 p > 0,1 p, < 0,001	2,43±0,32 p > 0,05	8,80±0,64 p < 0,001 p, < 0,001	90,0±10,2 p > 0,25 Pi > 0,1
35-е сутки	0,90±0,08 p > 0,5 p < 0,05	2,42±0,29 p > 0,05 Pi > 0,1	8,16±0,48 p < 0,001 Pi < 0,01	89,5±8,08 p > 0,1 Pi < 0,05

Примечание. P — достоверность по сравнению с нормой; Pi — по сравнению с контрольной группой.

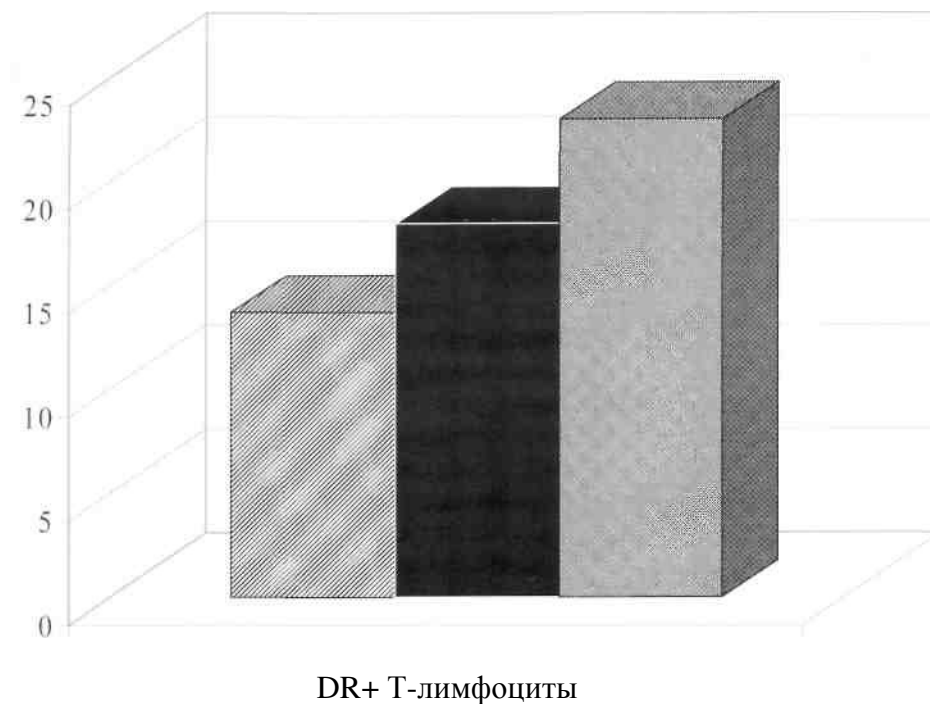


Рис. 4- Изменение численности Т-клеток, экспрессирующих DR молекулы через сутки после проведения экстракорпоральной иммунофармакотерапии.