

И.М. Борисов, Т.Г. Шаповалова, П.Е. Крайнюков

НЕПРЯМАЯ ЛИМФОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПНЕВМОНИИ

УДК 616.24-002-085.281

С целью изучения результатов лечения и оценки эффективности метода непрямой лимфотропной терапии (НЛТТ) в лечении больных пневмонией был проведен сравнительный анализ в группах больных пневмонией, которым антибиотик вводился по методу НЛТТ ($n = 44$), и пациентов, которым антибиотикотерапия проводилась внутримышечным способом ($n = 46$).

У больных, которым проводилась НЛТТ, было достигнуто ускорение динамики клинических и лабораторных данных, существенно быстрее купировались признаки инфекционной интоксикации и другие показатели клинического течения пневмонии, на 2-3 суток раньше купировались и объективные признаки заболевания, чем у пациентов, получавших антибактериальную терапию внутримышечным способом введения. Рентгенологическое разрешение пневмонии у пациентов, которым проводилась НЛТТ, наступало достоверно быстрее, а длительность пребывания в стационаре была достоверно короче аналогичных показателей пациентов, антибиотикотерапия которым проводилась внутримышечным способом. Применение НЛТТ позволило вдвое снизить курсовую дозу антибактериального препарата.

Ключевые слова: пневмония, непрямая лимфотропная терапия, военнослужащие.

In order to study the treatment results and evaluate the effectiveness of the method of in-direct lymphotropic therapy (ILTT) in the treatment of patients with pneumonia a comparative analysis in groups of patients with pneumonia treated with antibiotics by the ILTT method ($n = 44$) and patients received antibiotics intramuscularly ($n = 46$) was done.

In the patients who underwent ILTT, there was acceleration of the dynamics of clinical and laboratory data, significantly faster signs of intoxication and other indicators of clinical course of pneumonia cut short, in 2 - 3 days earlier and other objective signs of disease were stopped than in patients receiving antibacterial therapy intramuscularly. X-ray resolution of pneumonia in patients who underwent ILTT, occurred significantly faster, and length of hospital stay was significantly shorter than similar indicators of patients who received antibiotics therapy intramuscularly. ILTT application allowed lowering a course dose of antibiotic in two.

Keywords: pneumonia, indirect lymphotropic therapy, soldiers.

Введение. Проблема пневмонии остаётся одной из наиболее актуальных в современной медицине, как в силу высокой заболеваемости, так и по причине большого числа осложнённых форм, несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения. Заболеваемость в Российской Федерации в настоящее время составляет от 5 до 20 случаев на 1 тыс. чел. в год [9]. Высокой остаётся заболеваемость пневмонией в Вооружённых Силах Российской Федерации среди военнослужащих, проходящих военную службу по призыву (более 30%), а самые высокие показатели заболеваемости регистрируются у военнослужащих первого полугодия службы [7].

В настоящее время чётко определён перечень антибиотиков, которые во всём мире считают возможным использовать для эмпирической терапии пневмонии. Выбор того или иного антибиотика из указанного перечня определяется спектром действия, включающим в себя основных возбудителей пневмонии, а также особенностями фармакокинетики / фарма-

кодинамики препаратов. Кроме того, при назначении антибиотика, выборе суточной дозы и кратности введения учитывается тяжесть течения патологического процесса в лёгочной ткани и данные о локальной чувствительности к антимикробным препаратам возбудителей пневмонии у разных категорий больных [7, 9].

Проблема ведения больных с тяжёлым течением пневмонии и наличием осложнений заболевания побудила нас к поиску новых путей их введения, которые позволили бы значительно увеличить концентрацию антибиотика в воспалительном очаге и тем самым повысить его эффективность.

Рядом исследований доказано, что эффективность действия антибиотиков повышается при направленном увеличении их концентрации в лимфатической системе [1, 2, 4, 5]. Традиционные методы введения не позволяют создавать в лимфе достаточных и стабильных их концентраций [8, 10]. Введение низкомолекулярных препаратов, к которым относится большинство антибиотиков, из подкожной клетчатки и мышечной ткани осуществляется преимущественно в кровеносную систему. Внутримышечные и внутривенные способы введения сопровождаются связыванием антибиотиков белками крови, быстрым выведением из организма и поступлением в лимфатическую систему лишь незначительной их части. В подобной ситуации создание высоких концентраций антибактериального препарата в крови в большинстве случаев чревато развитием

нежелательных побочных реакций [4].

Одной из возможностей доставки лекарственных средств, в том числе антибиотиков, к месту патологического процесса в лёгочной ткани и значительного повышения концентрации антибактериального препарата в зоне воспаления является использование лимфатических путей методом непрямой лимфотропной терапии (НЛТТ), при котором чрезкожная инъекция выполняется в анатомические области, богато снабженные поверхностными лимфатическими коллекторами, введение препаратов осуществляется в клетчаточные пространства, расположенные близко к очагу поражения с последующей преимущественной резорбцией в лимфатическую систему [3, 5, 6, 8]. По лимфатическим сосудам, дренирующим данное клетчаточное пространство, лекарство попадает в лимфатическую систему, откуда с ретроградным током лимфы поступает в воспалительный очаг и создаёт более высокую концентрацию в очаге воспаления, чем при внутримышечном или внутривенном способе введения [3, 10]. Кроме того, проникновение антибиотика в лимфатическую систему обеспечивает непосредственное воздействие антибиотика на возбудителей в лимфатическом русле [8]. При лимфотропном введении лекарственные препараты непосредственно оказывают действие на клетку, интерстиций и сохраняются в организме значительно дольше, чем при внутривенном или внутримышечном способах введения, что может способствовать снижению

БОРИСОВ Игорь Михайлович – к.м.н., начальник отделения ФГУ «19 военный госпиталь РВСН» МО РФ, askbo@mail.ru; **ШАПОВАЛОВА Татьяна Германовна** – д.м.н., проф. ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава», t.g.shapovalova@gmail.com; **КРАЙНЮКОВ Павел Евгеньевич** – к.м.н., начальник ФГУ «1602 ОБКГ» МО РФ, Krainukov68@mail.ru.

дозы лекарственных препаратов [2, 3].

Метод непрямо́й лимфотропной терапии предусматривает предварительное введение препарата-проводника. С этой целью применяются вещества, которые, меняя условия проницаемости лимфатических капилляров, позволяют повысить транспорт лекарства в звене «интерстиций–лимфатические капилляры». Наибольшее распространение получили ферментные препараты; средства, влияющие на свертываемость и фибринолиз (лидаза, террилитин, трипсин, химотрипсин). Ферменты, расщепляя гликозаминогликаны, увеличивают проницаемость соединительной ткани для воды и растворенных в ней веществ и тем самым облегчают движение препарата в межклеточных пространствах, что приводит к увеличению проникновения антибиотиков в лимфатическую систему и насыщению ими лимфатических узлов [1, 10].

Предварительное подкожное введение лидазы способствует повышению концентрации антибиотика, введенного в ту же область, в центральной лимфе и превышает концентрацию антибиотика, введенного без предварительного применения лидазы [5].

Антибиотик из лимфы попадает в кровь. В связи с тем, что скорость движения лимфы по сосудам невелика, антибиотик поступает в кровь из лимфатической системы периодически, небольшими порциями, что создает определенную концентрацию препарата в лимфатической системе и более длительно поддерживает ее в крови [3, 4, 10]. Концентрация препаратов в периферической лимфе, лимфатических узлах, органах и тканях в 4–15 раз выше, чем при внутримышечном и внутривенном введении [8].

Цель исследования – сравнительный анализ результатов лечения и оценка эффективности метода непрямо́й лимфотропной терапии (НЛТТ) в лечении больных пневмонией.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 90 больных пневмонией – мужчин в возрасте от 18 до 23 лет ($20 \pm 1,9$). Больные находились в стационарном лечении в пульмонологическом отделении военного госпиталя в период с 2007 по 2009 г.

В основную группу ($n = 44$) вошли больные пневмонией, которым антибиотик вводился по методу НЛТТ, а группу сравнения ($n = 46$) составили больные, которым антибиотикотерапия проводилась внутримышечным способом.

По локализации патологического процесса в лёгочной ткани больные распределились следующим образом: пневмония в средней доле правого лёгкого – 27 (30, 21 %) чел., в верхней доле левого лёгкого – 15 (16, 99%), в нижней доле правого лёгкого – 17 (18, 87%), в нижней доле левого лёгкого – 31 (33, 93%) чел.

Метод лимфотропного введения заключался в следующем: на границе области грудной железы и боковой поверхности грудной клетки при поражении верхних долей лёгких и средней доли правого лёгкого, и на границе подлопаточной и лопаточной областей по лопаточной линии при поражении нижних долей на стороне поражения подкожно, после обработки операционного поля раствором спирта, иглой для внутримышечных инъекций на глубину 1, 0 см сначала вводилось 32 ЕД раствора лидазы, затем, не вынимая иглы, через 1–2 мин – раствор антибиотика (0, 5 г цефтриаксона, разведённого в 2 мл 2% раствора лидокаина). Процедуру выполняли 1 раз в сутки. Курс лечения составлял 5 инъекций. Во всех случаях применялся цефтриаксон, так как к нему определялась высокая чувствительность микроорганизмов. Антибиотик применялся в режиме монотерапии. В группе сравнения цефтриаксон вводился внутримышечно по 1, 0 г в сутки.

Пациентам обеих групп была назначена этиопатогенетическая и симптоматическая терапия в соответствии со стандартами лечения данного заболевания. Помимо антибактериальных препаратов пациенты получали муколитики, жаропонижающие и противокашлевые препараты, комплекс физиотерапевтических процедур и лечебной гимнастики. Все пациенты находились в стационаре до полного клинико-рентгенологического разрешения пневмонии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ Excel 2007 и программы Statistica 6.0. Для обработки полученных данных использовали оценку достоверности межгрупповых различий с помощью t -критерия Стьюдента для независимых выборок. Межгрупповые различия считались достоверными при $p < 0, 05$.

Результаты и обсуждение. Полученные результаты подтвердили эффективность введения антибактериального препарата методом непрямо́й лимфотропной терапии. У больных, которым проводилась НЛТТ, было до-

стигнуто ускорение динамики клинических и лабораторных данных. Так, у больных основной группы существенно быстрее купировались признаки инфекционной интоксикации и другие показатели клинического течения пневмонии (кашель, боли в грудной клетке, лихорадка, общая слабость), на 2-3 суток раньше купировались и объективные признаки заболевания (укорочение перкуторного тона над зоной поражения лёгочной ткани, ослабление дыхательных шумов, влажные мелкопузырчатые хрипы), чем у пациентов, получавших антибактериальную терапию внутримышечным способом введения. Поскольку признаки уменьшения интоксикации, в том числе более раннее снижение лейкоцитов и СОЭ, сочетались с тенденцией к более раннему уменьшению кашля и выделения мокроты, то и последнее можно считать благоприятными клиническими симптомами. В основной группе пневмония осложнилась острой дыхательной недостаточностью I степени только у 3 чел. (5, 6 %), тогда как в группе сравнения у 5 чел. (10, 4 %) была выявлена острая дыхательная недостаточность I степени и у 2 чел. (2, 6 %) дыхательная недостаточность II степени. В группе сравнения у 2 чел. (2, 6 %) пневмония осложнилась инфекционно-токсическим шоком и у одного – экссудативным плевритом.

Благоприятное течение патологического процесса у больных основной группы сочеталось и с менее болезненным способом доставки антибактериального препарата в организм, что также способствовало быстрейшему выздоровлению больных.

Рентгенологическое разрешение пневмонии у пациентов основной группы наступало на $14,2 \pm 1,1$ сутки, длительность пребывания в стационаре была $18,1 \pm 1,7$ сут., тогда как аналогичные показатели в группе сравнения составили $17,9 \pm 1,4$ и $22,8 \pm 1,6$ суток соответственно ($p < 0, 05$).

Заключение. Таким образом, полученные результаты дали основание полагать, что применение метода непрямо́й лимфотропной терапии при пневмонии эффективно за счет более быстрого подавления патогенной микрофлоры в лёгочной ткани и более раннего начала процессов репарации и регенерации тканей. Кроме того, длительное сохранение высокой концентрации антибиотика в лимфатической системе позволило вдвое снизить суточную дозу антибактериального препарата. Достигнут существенный фармакоэкономический эффект за

счёт снижения вдвое курсовой дозы вводимого антибиотика, сокращения продолжительности курса лечения и срока пребывания пациента в стационаре.

Предлагаемый подход позволит не только улучшить результаты терапии и существенно снизить затраты на лечение, но и улучшить качество пребывания больного в стационаре за счёт исключения болезненных внутримышечных введений антибиотика и сокращения сроков пребывания больного в стационаре.

Литература

1. Левин Ю.М. Основы лечебной лимфологии / Ю.М. Левин. – М.: Медицина, 1986. – 288 с.
2. Левин Ю.М. Эндолимфатическая и лимфотропная терапия / Ю.М. Левин, С.У. Джумабаев, В.М. Буянов. – Ташкент: Медицина, 1987. – 111 с.
3. Левин Ю.М. Endolymphatic and lymphotropic therapy / U.M. Levin, S.U. Dzumbayev, V.M. Bujanov. – Tashkent: Meditsina, 1987. – 111 p.
4. Основы лечебной лимфологии / Под ред. Ю.М. Левина, Р.Г. Мурадова, Е.В. Самойлова. – М.: Медицина, 1996. – 277 с.
5. Основы общеклинической лимфологии. Практическому врачу новые идеи и технологии доказательной медицины / Под ред. Ю.М. Левина. – М.: Медицина, 2003. – 450 с.
6. Патент 2391105 RU, (51)МПК А61К31/542 (2006.01) А61К38/47 (2006.01) А61Р11/00 (2006.01). Способ лечения пневмонии / И.М. Борисов, П.Е. Крайнюков, Т.Г. Шаповалова, М.С. Борисова. – № 2009100899/14; Заявлено 11.01.2009; Опубл. 10.06.2010, Бюл. № 16.
7. Синопальников А.И. Внебольничные инфекции дыхательных путей / А.И. Синопальников, Р.С. Козлов. – М.: ООО «Премьер МТ», «Наш город», 2007. – 352 с.
8. Чилингилов Г.С. Перспективы применения лимфотропной терапии в практической медицине / Г.С. Чилингилов, Л.И. Лескин, Л.И. Юновидова // Альманах клинической медицины. – М.: 2000; Т. 3. – С. 241 – 249.
9. Чучалин А.Г. Пневмония / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Стречунский. – М.: МИА, 2006. – 461 с.
10. Эндолимфатическая антибиотикотерапия / Под ред. Р.Т. Панченкова, Ю.Е. Выренкова, И.В. Ярема. – М.: Медицина, 1984. – 240 с.

Е.Н. Тепикина

ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

УДК 616.72-002:612.017-053.2-08

В статье приведены результаты иммунологического исследования больных ювенильным идиопатическим артритом. Было выявлено, что при всех формах заболевания отмечаются существенные изменения цитокинового статуса в сыворотке крови и синовиальной жидкости, при этом степень выраженности зависит от варианта и активности воспалительного процесса. Изучение клеточного иммунитета проводилось с целью дифференцированного подхода к выбору терапии, так как эффективность препаратов различалась в зависимости от варианта заболевания. Наибольшая эффективность при лечении полиартикулярной и олигоартикулярной распространяющийся формы отмечена у ремикейда, комбинированную терапию сандиммуном-неоралом и метотрексатом предпочтительнее использовать при олигоартикулярном персистирующем варианте ювенильного идиопатического артрита.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, цитокины, интерлейкин-17, ремикейд, метотрексат.

The results of immunological study of 58 patients with juvenile idiopathic arthritis are given. It was found out that in all forms of the disease substantial changes of cytokine status in serum and synovial fluid were observed, the degree of severity depends on the variant and the activity of the inflammatory process. Study of cellular immunity was held to a differentiated approach to the choice of therapy, as well as the efficiency of the drugs varied depending on the variant of the disease. The greatest efficiency in the treatment of polyarticular and oligoarticular spreading form was observed in remicade, combination therapy with sandimmun-neoral and methotrexate is preferable to use at oligoarticular persistent form of juvenile idiopathic arthritis.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, cytokines, interleukin-17, remicade, methotrexate.

Введение. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – одно из наиболее частых ревматических заболеваний, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной тканей, развитием спектра внесуставных проявлений, преимущественно дебютиру-

ющее у детей до 16 лет [3]. В развитии ювенильного идиопатического артрита значительное место отводится активации Т-клеточного звена иммунитета с последующим синтезом провоспалительных цитокинов [2].

Показано, что Th-17 и вырабатываемые цитокины участвуют в патогенезе воспалительных, аллергических и аутоиммунных заболеваний, а также защищают организм от внеклеточных микробов и паразитов [4].

Исследования, проведенные на культурах клеток животных и клини-

ческие опыты подтверждают участие интерлейкина-17 в развитии ревматоидного артрита [11].

Изучение механизмов развития и дифференцировки этого цитокина при ревматоидном артрите позволило выявить участие интерлейкина-6 в инициации процесса выработки ИЛ-17, а также влияние ИЛ-17 на продукцию других цитокинов [10].

Изучение роли интерлейкина-17 при ювенильном идиопатическом артрите позволит углубить представления о патогенезе, разработать критерии

ТЕПИКИНА Екатерина Николаевна – аспирант ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ и СР РФ, semenukova@rambler.ru.