

СТИМУЛЯЦІЯ ЛІМФАТИЧЕСКОГО ДРЕНАЖА ПРЕПАРАТАМИ ОСМОТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

В.Я. Джугостран, В.Д. Злепка, В.А. Антипа, А.В. Нигуляну, О.В. Календа

Институт физиопневмологии им. К. Драганюка МЗ Республики Молдова, Кишинев

Резюме. Изучена эффективность лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с помощью комплекса методов общеклинической лимфологии — непрямая эндолимфатическая химиотерапия, осмотическая стимуляция лимфодренажа и интерстициально-гуморального транспорта препаратами Реосорбилакт и Сорбилакт, энтеролимфосорбция. На момент окончания начального курса интенсивной терапии клинические, рентгенологические и бактериологические результаты выше, чем при лечении по рутинным схемам DOTS.

Ключевые слова: туберкулез, эндолимфатическая химиотерапия, лимфодренаж, энтеросорбция.

СТИМУЛЯЦІЯ ЛІМФАТИЧНОГО ДРЕНАЖУ ПРЕПАРАТАМИ ОСМОТИЧНОЇ ДІЇ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗИ ЛЕГЕНЬ

**В.Я. Джугостран, В.Д. Злепка, В.А. Антипа,
А.В. Нигуляну, О.В. Календа**

Резюме. Вивчена ефективність лікування хворих на інфільтративний туберкульоз легень за допомогою комплексу методів загальноклінічної лімфології — непряма ендолимфатична хіміотерапія, осмотична стимуляція лімфодренажу та інтерстициально-гуморального транспорту препаратами Реосорбилакт і Сорбілакт, ентеролимфосорбція. На момент закінчення початкового курсу інтенсивної терапії клінічні, рентгенологічні та бактеріологічні результати кращі, ніж при лікуванні за рутинними схемами DOTS.

Ключові слова: туберкульоз, ендолимфатична хіміотерапія, лімфодренаж, ентеросорбція.

STIMULATION OF LYMPHATIC DRAINAGE BY OSMOTIC PREPARATIONS IN LUNG TUBERCULOSIS

**V. Djugostran, V. Zlepca, V. Antipa, A. Niguleanu,
O. Calenda**

Summary. The efficiency of applying modified medical courses which included regional endolymphatic injections of Isoniazid, stimulation of interstitial-humoral transportation and enterosorption is presented. The results were compared to those of control groups. Sanation of lymphatic system accelerates elimination of basic clinical symptoms. Roentgenological, bacteriological results exceeded significantly those of control.

Key words: tuberculosis, endolymphatic chemotherapy, lymphatic drainage, enterosorption.

Адреса для листування:

Джугостран В.Я.

2025, Кишинев, ул. К. Вырнав, №13

Институт физиопневмологии им. К. Драганюка МЗ

Республики Молдова,

E-mail val_djug@yahoo.com

Общеизвестно, что в патогенезе туберкулеза нарушения разнообразных функций лимфатической системы имеют большое значение. Это обусловлено: лимфотропизмом микобактерии туберкулеза (МБТ), наличием лимфогенного пути распространения МБТ, наличием лимфогенной (препаренхиматозной) фазы воспаления, участием в патологическом процессе большого количества структурных элементов лимфатической системы организма в целом и пораженного органа в частности.

Вышеперечисленное обуславливает повреждение капилляров и выраженные нарушения лимфатической циркуляции (интерстициально-гуморального транспорта и лимфатического дренажа) в пораженном органе. Этому сопутствует нарушение реологии лимфы, которое проявляется в повышении её вязкости, коррелирует с тяжелой гипоксией и ацидозом и впоследствии ухудшает легочную микроциркуляцию, нарушая другие лимфатические функции — транспортную,

иммунной защиты в органе, а далее — в целом систему дыхания.

Учитывая необходимость увеличения эффективности лечения считаем, что рационально изучить некоторые новые технологические возможности, которые предоставляют общеклиническая лимфология и современная фармакология.

Цель исследования — оценка эффективности лечения в результате применения новой лечебной технологии, состоящей в применении комплекса методов общеклинической лимфологии т.е. медицинской дисциплины занимающейся улучшением эффективности лечения различных заболеваний путем нормализации нарушенных функций лимфатической системы и в первую очередь — лимфатического дренажа.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные легочным туберкулезом (75 пациентов преимущественно впервые выявленных) были

распределены на 2 группы: основная (ОГ) — 33 больных и контрольная (КГ) — 42. По полу, возрасту и длительности заболевания группы сопоставимы. Клинические формы туберкулеза в ОГ: инфильтративный — 84,9%, диссеминированный — 12,1% и фиброзно-кавернозный — 3%; в КГ соответственно — 88,5; 7,7 и 3,8%.

В комплекс лечения пациентов ОГ были включены: а) инстилляцией 3 мл 10% раствора изониазида с 10–20 мл 0,25% раствора новокаина непрямой региональным эндолимфатическим методом (загрудинно, в большинстве случаев через *fossa jugularis*), ежедневно (в среднем около 30 инъекций); б) комбинации других противотуберкулезных химиопрепаратов согласно существующим стандартам ДОТС; в) общая осмотическая стимуляция интерстициально-гуморального транспорта путем применения внутривенных вливаний препарата Реосорбилакт (в дозе 200 мл/сутки 2 раза через день), в последующем — раствор Сорбилакта (в дозе 200 мл/сутки 2 раза через день), г) энтеросорбент «Фиброфит» — *per os* по 1 десертной ложке 3 раза в день в течение 20 дней.

Больные КГ получали противотуберкулезное лечение согласно схемам ДОТС.

Методы мониторинга эффективности лечения: клиническое наблюдение, гемограмма с определением лейкоцитарных индексов интоксикации, общих неспецифических адаптационных реакций (ОНАР) и уровней реактивности (УР) организма (по Л.Х. Гаркави и соавт., 1979); рентгенологический и бактериологический контроль по микроскопии мокроты на КЩУМ (кислото-щелочестойчивые микобактерии) — оба в начале лечения и по окончании этапа интенсивной терапии в течение 45–60 дней; сравнение частот основных клинических признаков, отклонений лабораторных и инструментальных данных в группах на этапах обследования с использованием непараметрических статистических критериев.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Путем сравнения частот и выраженности общих и легочных клинических признаков в группах на этапах лечения констатировано: до лечения у больных ОГ достоверно чаще наблюдали симптомы общей интоксикации и выделение гнойной мокроты. В остальном группы сравнимы. После лечения сухой кашель сохранялся в ОГ в 4 раза реже, чем в контрольной (соответственно в 6,0 и в 25,0% случаев; $p < 0,01$), частоты других клинических признаков не отличались. Таким образом, клинический результат достоверно выше в ОГ, т.к. мучительный сухой кашель заметно нарушает качество жизни пациентов.

Мониторизация дезинтоксикационного эффекта с использованием лейкоцитарных индексов интоксикации выявляет следующее: а) до лечения этот важный клинический синдром был более выражен и чаще встречался в ОГ, т.к. в этой группе наиболее чувствительный индекс — гематологи-

ческий индекс интоксикации Васильева (ГИИв) был выше нормы на 27,0% чаще, чем в КГ ($p < 0,004$). Несмотря на это после лечения результаты в группах статистически не отличаются, вероятно, из-за благоприятного действия внутривенных вливаний препаратов Реосорбилакт и Сорбилакт, одновременного применения энтеросорбции — оба метода использовались в лечении больных ОГ и по данным литературы имеют дезинтоксикационные и другие благоприятные эффекты. В обеих группах на момент окончания этапа интенсивной терапии достоверно увеличилась частота нормальных индексов.

Мониторизация процесса дебациллирования по данным микроскопии мокроты (табл. 1) выявляет, что до лечения в ОГ было на 8,0% больше больных с массивным выделением КЩУМ (++ и +++), но т.к. частоты бацилловыделения в группах достоверно не отличаются, группы могут считаться сравнимыми. После лечения предварительные результаты в группах практически одинаковы и статистически достоверно не отличаются, но следует отметить, что в ОГ в конце интенсивной фазы лечения массивное выделение КЩУМ сохранялось в 3 раза реже (у 2 больных против 7 в КГ), т.е. в важном эпидемиологическом аспекте снижения массивности бацилловыделения эффект полученный в результате лечения проведенного в ОГ несколько выше (табл. 1).

Анализируя эволюцию патологических легочных инфильтраций, констатировали, что градации этого радиологического признака изменились в группах примерно одинаково, однако частота случаев без положительной динамики была меньше, а случаев уменьшения инфильтрации больше в ОГ; однако после лечения эти частоты статистически достоверно не отличаются от зарегистрированных в КГ.

До лечения частоты случаев деструкции легочной ткани в группах достоверно не отличались — 68% в ОГ и 70% в КГ. После лечения эволюция легочных полостей распада была достоверно более благоприятна в ОГ, т.к. частота случаев отсутствия положительной динамики этого признака в этой группе была в 2,5 раза меньше (18,8 против 45,7% в КГ; $p < 0,01$). Частота уменьшения этих полостей после проведенного лечения в ОГ была в 2,2 раза больше, чем после лечения согласно правилам ДОТС — 81,8% против 37,1% ($p < 0,01$).

Прежде чем представить результаты сравнения эволюции общих неспецифических адаптационных реакций (ОНАР) и уровней реактивности (УР) организма в группах на этапах лечения и т.к. в литературе по специальности этот метод используется очень редко, для информации читателя представляем пояснения. Таким образом, по методике и теории Л.Х. Гаркави и соавторов (1979) различают следующие виды ОНАР:

1) стресс — реакция на очень сильный раздражитель;

Динамика результатов микроскопии мокроты на КЦУМ

КЦУМ	Основная группа (n=33)		p1-2 ^{<}	Контроль (n=42)		p3-4 ^{<}	p1-3 ^{<}	p2-4 ^{<}
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)			
	1	2		3	4			
Отрицательный	11 (33,3)	24 (72,3)	0,001	18 (36,8)	38 (77,6)	0,001	#	#
КЦУМ+	7 (21,1)	7 (21,1)	#	8 (16,3)	4 (8,2)	#	#	0,06
КЦУМ++	8 (24,3)	1 (3,0)	0,01	6 (12,2)	3 (6,1)	#	0,08	#
КЦУМ+++	7 (21,1)	1 (3,0)	0,02	17 (34,7)	4 (8,1)	0,001	0,08	#
всего КЦУМ+	22 (66,7)	9 (27,3)	0,001	31 (63,3)	11 (35,5)	0,001	#	#

Примечание: p — критерий Фишера; КЦУМ — кислото-щелоче-устойчивые микобактерии; # — отсутствие статистически достоверной разницы; столбцы 1 и 3 — до лечения, 2 и 4 — после лечения.

2) активация — реакция на раздражитель умеренной силы. Эта реакция может быть двух типов: спокойная (Акт.Спок.) и повышенная (Акт.Повыш.);

3) тренировка — реакция на слабый раздражитель;

4) переактивация — патологическая реакция на слабый или умеренный раздражитель;

Реакции «активация» и «тренировка» считаются благоприятными, реакция «переактивации» занимает промежуточное место, а «стресс» считается патологической ОНАР.

Уровни реактивности: очень низкий; низкий; умеренный; высокий — последние 2 более благоприятны.

До лечения реакция стресс наблюдалась у каждого 4-го больного обеих групп; частоты благоприятных ОНАР «активация» (включительно и «спокойная активация») в группах отличались достоверно — их было меньше в ОГ (p1-3<0,09 и 0,02) (табл. 2), а частота благоприятной реакции «тренировка» — меньше в КГ (p1-3<0,07) и группы в этом случае могут считаться сравнимыми (табл. 2). Структуры УР на этом этапе также сравнимы, но частота «низкого» уровня реактивности была достоверно ниже, а «среднего» — больше (p<0,1) в ОГ, чем в КГ (табл. 3).

После лечения в ОГ: частота реакции «стресс» уменьшилась в 2 раза (p<0,1), одновременно с достоверным увеличением частоты случаев реакции «переактивация». Частоты других ОНАР увеличились, но статистически недостоверно (табл.

2). Структура уровней реактивности в этой группе изменилась, в основном, положительно: увеличилась частота уровня «низкий» за счет уменьшения частоты случаев уровня «очень низкий» и других статистически недостоверных реструктуризаций (табл. 3).

В КГ после лечения структуры ОНАР и УР фактически идентичны вышеизложенным, но, благодаря большему числу случаев включенных в эту группу, некоторые положительные изменения достигли статистически достоверных величин (табл. 2 и 3).

Таким образом, после проведенного лечения полученные результаты эволюции ОНАР и УР в группах почти одинаковы, несмотря на установленные до лечения некоторые различия характеризующие состояние больных в ОГ как более тяжелое. Необходимо отметить, что после лечения в ОГ зарегистрированы большие частоты реакции «переактивация» (достоверно), уровней реактивности «средний» и «высокий» (p<0,1), достоверно меньшая частота УР «низкий» (табл. 2 и 3).

Представлены предварительные результаты комплексного использования новых лечебных технологий, включающих применение препаратов Реосорбилакт и Сорбилакт в лечении больных туберкулезом легких. Их методологическое и научно-теоретическое обоснование обеспечено фундаментальными и клиническими исследованиями изложенными в работах основоположников новой отрасли медицинской науки — обще-клинической (лечебной, практической) лимфоло-

Таблиця 2

Динамика общих неспецифических адаптационных реакций в группах на этапах лечения

КЦУМ	Основная группа (n=32)		p1-2 ^{<}	Контрольная группа (n=43)		p3-4 ^{<}	p1-3 ^{<}	p2-4 ^{<}
	этап			этап				
	1 n (%)	2 n (%)		3 n (%)	4 n (%)			
стресс	8 /25,0	4 /12,5	#	13 /30,2	15 /34,9	0,06	#	#
тренировка	14 /43,7	11 /34,3	#	12 /27,9	4 (8,2)	#	0,07	#
активация включительно:	9 /28,1	11 /34,3	#	18 /42,0	17 /39,5	#	0,09	#
Акт.Спок.	2 /6,3	4 /12,5	#	11 /25,6	8 /18,6	#	0,02	#
Акт.Повыш.	7 /21,8	7 /21,8	#	7 /16,3	9 /21,0	#	#	#
переактивация	1 / 3,1	6 /18,7	0,04	0	0	#	#	#

Примечание: p — критерий Фишера; # — отсутствие статистически достоверной разницы; столбцы 1 и 3 — до лечения, 2 и 4 — после лечения.

Таблиця 3

Динамика уровней реактивности организма больных в группах на этапах лечения

КЦУМ	Основная группа (n=32)			Контрольная группа (n=43)			P1-3 ^{<}	P2-4 ^{<}
	этап		P1-2 ^{<}	этап		P3-4 ^{<}		
	1 n (%)	2 n (%)		3 n (%)	4 n (%)			
очень низкий	8/25,0	4 /12,5	#	11/25,6	3/7,0	0,01	#	#
низкий	13/40,6	22/68,7	0,01	24/55,8	35/81,4	0,007	0,08	0,09
средний	7/21,8	5/15,6	#	5/11,6	5/11,6	#	#	#
высокий	4/12,5	1/3,1	#	3/7,0	0	#	#	#

Примечание: P — критерий Фишера; # — отсутствие статистически достоверной разницы; столбцы 1 и 3 — до лечения, 2 и 4 — после лечения.

гии — Лауреатов Государственной Премии Российской Федерации проф. Ю.М. Левина, академиком Г.А. Зедгенидзе и Ю.И. Бородина, М.Р. Сапина, В.А. Труфакина и др.

Здесь уместно представить основные принципы общеклинической лимфологии сформулированные проф. Ю.М. Левиным (6):

1. Будучи одной из основных составных частей гомеостаза и гуморального транспорта, лимфатическая система участвует во всех патологических процессах независимо от их этиологии и патогенеза.

2. Нарушения функции лимфатической системы и неадекватное состояние этой системы влияют на эволюцию любой болезни.

3. Коррекция нарушений и оптимизация неадекватных функций лимфатической системы представляет одно из обязательных и важных условий эффективного лечения.

Таким образом, комплекс предложенных лимфологических методов включает в себя:

а) региональную непрямую эндолимфатическую химиотерапию — метод, который обеспечивает поддержание концентрации препарата в организме пациента достоверно более длительное время по сравнению с его применением внутримышечно или орально [1];

б) энтеросорбцию препаратом растительного происхождения «Фиброфит», который одновременно с дезинтоксикацией организма, коррекцией кишечного биоценоза эффективно предупреждает нарушения функции печени [2];

в) стимуляцию лимфатического дренажа и интерстициально-гуморального транспорта комплексными инфузионными растворами Сорбилакт и Реосорбилакт — новыми высокоэффективными препаратами осмотического действия разработанными и произведенными в Украине.

Эти препараты созданы на основе шестиатомного спирта сорбитол (С6Н14О6), одновременно содержат катионы Na⁺, K⁺, Ca⁺, Mg⁺, анион Cl⁻ и лактат-анион. В препарате Реосорбилакт сорбитол представлен в изоосмотической концентрации по отношению к плазме крови (330мМ), а в препарате Сорбилакт — в гипертонической концентрации (1095мМ). Общая осмолярность Реосорбилакта в 3 раза больше, чем плазмы кро-

ви (0,9 против 0,29 Osm), а Сорбилакта — в 5,5 раза (1,7 Osm).

Благодаря высокой гиперосмолярности эти препараты обеспечивают перераспределение жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло, обеспечивая улучшение гемо- и лимфомикроциркуляции и тканевой перфузии. Одновременно перераспределение жидкости из межклеточного сектора в сосудистый вызывает увеличение объема циркулирующей крови и плазмы [5]. С лимфологической точки зрения таким образом обеспечивается эффект стимуляции интерстициально-гуморального транспорта и общей (глобальной) химической осмотической стимуляции лимфатического дренажа тканей т.е. благоприятный лечебный эффект — факт, который был доказан экспериментально и клинически многими исследователями [6].

В фтизиатрической и пневмологической практике такой выраженный благоприятный лечебный эффект, который заключался в устранении инфильтрации легочной ткани, в улучшении бронхиальной проходимости и т.д. был нами показан при лечении больных туберкулезом легких, внебольничными пневмониями, бронхиальной астмой и т.д. [3, 4]. В этих клинических исследованиях в соответствии со способом, описанным Ю.М. Левиным 1986, мы применяли для стимуляции лимфодренажа инфузии препарата Маннитол в индивидуализированных дозах 1,0–1,5 г маннитола на кг массы тела пациента, перед которыми создавали гипертоническую при помощи инфузии изотонического раствора в объеме 15 мл/кг массы тела [6]. В этих исследованиях, маневрируя организменной дозой осмотического фактора, концентрацией вводимого раствора маннитола (от 10 до 20%) и скоростью осмотической инфузии мы получили в целом хорошие результаты, которые были достоверно лучше, чем в контрольных группах [3, 4].

Но (в случаях лечения нескольких больных деструктивным туберкулезом легких) после осмотической стимуляции лимфатического дренажа было зарегистрировано непродолжительное и невыраженное кровохарканье, которое объяснялось, по-видимому, быстрым устранением перикавитарной инфильтрации и деблокированием мелких еще не склерозированных кровеносных

сосудов в прилегающій к полости деструкции легочной паренхиме.

Желая исключить вероятность таких осложнений, мы в данном исследовании использовали сниженные дозы осмотического вещества (Сорбитола), которые составляли 0,2г/кг массы тела на начальном этапе стимуляции лимфодренажа Реосорбилактом и дозу 0,6г/кг массы тела на последующем этапе стимуляции переливанием Сорбилакта.

В случае применения данной лечебной технологии осложнений не было, рентгенологический результат на момент окончания периода интенсивной терапии был достоверно лучше по сравнению с контрольной группой и этот факт имеет важное прогностическое значение. В то же время полученные клинические, бактериологические и дезинтоксикационные результаты — лучше при использовании лечения лимфологическим комплексом. И все-таки в обеих группах в конце интенсивного курса лечения частота случаев с сохраняющимся синдромом интоксикации выявляемым лабораторными методами осталась в пределах 30-36%,

указывая на необходимость усиления дезинтоксикации — очень важного лечебного аспекта.

Для достижения более выраженной положительной динамики ОНАР и структуры УР при данной патологии гипоксического типа, по-видимому, необходимы более длительные курсы лечения Реосорбилактом и Сорбилактом т.к. сорбитол может быть ассимилирован и для восстановления энергетического равновесия [5].

ВЫВОДЫ

1. Предложенный лечебный комплекс обеспечивает достоверно более выраженные положительные клинический, радиологический и бактериологический эффекты по сравнению с рутинным лечением по схемам ДОТС.

2. На интенсивном этапе химиотерапии туберкулеза необходимо усиление дезинтоксикационного лечения и коррекции общих неспецифических адаптационных реакций.

ЛИТЕРАТУРА

(в редакции)