

14. Park B.H. The use and limitations of the introblue tetrasolium test as a diagnostic aid // Pediatrics.— 1970.— Vol.78, № 2.— P.376—378.

15. Zaalberg O.B. A simple method for detecting single antibody.— forming // Nature.— 1964.— Vol.202, № 4938.— P.1231—1232.

Поступила 09.10.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК616.24-002-036.17-085

Т.И.Мартыненко, Я.Н.Шойхет, Л.Г.Дуков

ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ПНЕВМОНИЙ

Алтайский медицинский университет и Барнаульская городская больница № 5

TREATMENT FOR SEVERE FORMS OF PNEUMONIA

T.I.Martynenko, Ya.N.Shoykhet, L.G.Doukov

Summary

The paper presents data about the treatment of 223 patients with severe or extremely severe pneumonia, including 68 patients with a septic shock. The basic group (112 patients) was treated by plasmapheresis combined with cryoplasma-antifermentative therapy. The high efficacy of these methods in combination with the basic therapy for the elimination of the toxemia syndrome, inflammatory reaction and disseminated intravascular coagulation was demonstrated. The complex treatment reduces duration and severity of septic shock caused by pneumonia, accelerates the infiltration resolution and increases the survival rate for the patients with severe pneumonia.

Резюме

В работе приводятся данные о лечении 223 больных пневмониями тяжелого и крайнетяжелого течения, у 68 из которых наблюдался инфекционно-токсический шок. В программу лечения основной группы (112 пациентов) входили плазмаферез в сочетании с криоплазменно-антиферментной терапией. Показана высокая эффективность данной методики на фоне базисной терапии по устранению синдрома токсемии, воспалительной реакции, купированию ДВС-синдрома. Лечебный комплекс снижает длительность и тяжесть инфекционно-токсического шока при пневмонии, ускоряет ее разрешение, повышает выживаемость больных тяжелыми пневмониями.

Проблема лечения тяжелых форм пневмоний остается актуальной. По данным *А.Г.Чучалина* [14], *А.Г.Зиновьева* [5], приблизительно у 1—2% пациентов от общего числа заболевших воспалением легких отмечается крайняя степень тяжести течения, а до 5% больных переносят пневмонию тяжелого течения.

Несмотря на успехи современной медицины, повсеместно в мире отмечается увеличение летальности от пневмоний [6,13,14,19,22]. Даже в неосложненных случаях пневмококковой пневмонии летальность может достигать 17—18% [15], а при пневмонии, осложненной респираторным дистресс-синдромом взрослых (РДСВ) — 40—62% [17,20], септическим шоком — 57% [19,20], абсцедированием — 25—50% [16].

Все это обосновывает поиски новых подходов в лечении тяжелых форм пневмоний, в том числе осложненных инфекционно-токсическим шоком. Нами в комплексном лечении тяжелых форм пневмоний широко

используется деблокирование микроциркуляции. Разработка этого метода лечения основана на данных о роли нарушений микроциркуляции [2,4,7,12,22] и развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [3,9,10,17,18,20] в течении пневмонии, а также принципах коррекции этих нарушений при гнойно-септических процессах [1,8,11,21].

В работе приведены сведения о 223 больных тяжелыми формами пневмоний, находившихся на лечении в Алтайском краевом пульмонологическом центре с 1986 по 1994 г. У 68 больных пневмония осложнилась инфекционно-токсическим шоком. По общепринятой современной методике лечились 111 (49,8%) больных тяжелыми пневмониями — 1-я группа (сравнения). Во 2-й (основной) группе, в которую вошли 112 (50,2%) больных, применялись также плазмаферез и криоплазменно-антиферментный комплекс. Долевые пневмонии были у 85,6% больных 1-й группы и у 92%

больных 2-й группы. Двусторонние пневмонии были у 23 (20,8%) больных 1-й группы и 20 (17,9%) 2-й группы ($p>0,2$). Крайне тяжелое состояние в 1-й группе было у 27 (24,3%) больных, во 2-й группе — у 45 (40,2%) больных ($p<0,01$). Среди осложнений следует отметить инфекционно-токсический шок у 23,4% больных в 1-й группе и у 37,5% — во 2-й ($p<0,05$), острую дыхательную недостаточность (соответственно у 19,8 и у 22,3%, $p>0,05$), абсцедирование (у 17,1 и у 13,4%, $p>0,05$), РДСВ (у 3,6% и у 1,8%, $p>0,05$), токсический гепатит (у 5,4% в обеих группах), токсический нефрит (у 2,7% в обеих группах), кровохарканье (у 10,8% и у 4,5%, $p>0,05$), экссудативный плеврит (у 9% и у 10,7%, $p>0,5$), острое и подострое легочное сердце (у 5,4% и у 8%, $p>0,2$), энцефалопатию с расстройством сознания (у 2,7% в обеих группах), токсический энтероколит (у 7,2% и у 4,5%, $p>0,2$). У 63,9% больных 1-й группы и у 52,8% больных 2-й группы ($p>0,05$) были сопутствующие заболевания. Верификация возбудителя осуществлена у 62,5% обследованных больных 1-й группы и у 51,5% больных 2-й группы.

Всем больным тяжелой пневмонией назначалась общепринятая терапия, включавшая следующие основные направления: оксигенотерапию, дезинтоксикационную терапию с одновременным устранением волевических нарушений, нарушений кислотно-щелочного, белкового и электролитного балансов, антимикробную терапию, противовоспалительную терапию, иммунокоррекцию, антиоксидантную терапию.

Лечение основной группы больных с тяжелой пневмонией проводилось по разработанной в клинике методике.

У больных с тяжелой пневмонией без явлений шока вначале осуществлялась интенсивная терапия по деблокированию микроциркуляции, а затем — поддерживающая терапия по коррекции микроциркуляторных нарушений.

Плазмаферез проводился ежедневно или через день до устранения или уменьшения интоксикации. На курс требовалось от 1 до 8 сеансов плазмафереза. Одномоментно эксфузировалось от 600 до 1500 мл крови. Объем удаляемой плазмы составлял соответственно 450—1000 мл. Восполнение ОЦК во время сеанса плазмафереза осуществлялось 0,9% изотоническим раствором хлорида натрия или 5% раствором глюкозы в объеме от 500 до 1000 мл, а при тенденции к гипотонии — полиглюкином (450 мл). Пирогенные реакции во время плазмафереза отмечены у 13,4% больных, гипотензия — у 4,5%.

Криоплазменно-антиферментный комплекс применялся по методике, разработанной в нашей клинике ранее для лечения гнойно-деструктивных заболеваний легких [1,10]. Он включал свежемороженную плазму, антиферментные препараты, гепарин. Свежемороженая плазма переливалась внутривенно струйно или быстро капельно по 150—400 мл в сутки. На каждые 100 мл плазмы вводили 2500 ЕД гепарина. Гепарин, помимо этого, вводился в подкожную клетчатку передней брюшной стенки живота по 5000 ЕД через 6 часов. Переливалась также нативная плазма

по 150—200 мл. Антиферментные препараты (контрикал) вводились внутривенно по 100 000 ЕД ежедневно. В течение 2—5-х суток переливалось от 200 до 2000 мл свежемороженой плазмы, вводилось 100 000 — 500 000 ЕД контрикала. В последующем криоплазма вводилась по 150—200 мл с 5000 ЕД гепарина от 1 до 5 раз через 2—3 дня.

Оценка эффективности применения у больных разработанных схем лечения проведена путем сравнительного анализа клинического течения заболевания двух групп больных: основной и сравнительной.

Клиническое наблюдение в течение первых 5—7 дней лечения показало более эффективное купирование интоксикации во 2-й группе по сравнению с 1-й. Несмотря на то, что при поступлении число больных с одышкой в покое во 2-й группе было на 17,2% больше, чем в 1-й ($p<0,001$), к концу недели в каждой группе их количество сравнялось. К концу первой недели во 2-й группе отмечены реже, чем в 1-й группе, общая слабость (на 12,5%, $p<0,01$), анорексия (на 11,3%, $p<0,01$), повышение температуры тела (на 11,3%, $p<0,01$).

В основной группе через неделю почти у половины больных (48,7%) кашель прекратился, а в группе сравнения он исчез лишь у 10,7% больных ($p<0,001$). В обеих группах имелось достоверное снижение числа лиц со слизисто-гнойной мокротой: на 25,9% в основной группе ($p<0,001$) и на 18,1% в группе сравнения ($p<0,01$).

К концу первой недели лечения вазокулярное дыхание определялось у больных основной группы чаще на 15,3% ($p<0,02$), ослабленное — реже на 13,2% ($p<0,05$).

Число больных с высоким уровнем лейкоцитоза (больше $\times 10^{10}/л$) к концу недели в основной группе уменьшилось в 2 раза, а в группе сравнения не изменилось. Исчезновение сдвига лейкоцитарной формулы влево в основной группе отмечено на 6% чаще, чем в группе сравнения ($p<0,05$). Через 5—7 дней лечения число больных с нормальной СОЭ в основной группе было больше на 13,2% ($p<0,05$) по сравнению с группой сравнения. У больных основной группы в течение 5—7 дней отмечалось достоверное улучшение биохимических показателей функции печени и почек, а у лиц контрольной группы они не изменялись.

У больных основной группы уровень серомукоида уменьшился на 0,14 усл. ед. ($p<0,01$), средних молекул — на 0,12 усл. ед. ($p<0,05$), удельный вес больных с высоким уровнем СРБ (4+) — на 40% ($p<0,001$), с умеренным уровнем СРБ (3+) — на 11% ($p<0,01$). В группе сравнения эти показатели не изменились. В основной группе в 6 раз больше стало больных с отрицательным СРБ.

У больных основной группы через 5—7 дней после лечения в отличие от группы сравнения установлено достоверное увеличение общего белка плазмы крови, содержания гамма-глобулинов со снижением фракции альфа-1-глобулинов.

Исследования системы гемостаза, проведенные у больных тяжелыми пневмониями, в лечении которых использовался плазмаферез в сочетании с криоплаз-

менно-антиферментной терапией, свидетельствовали о нормализации коагуляционного потенциала крови, снижении уровня фибриногемии и продуктов паракоагуляции, восстановлении фибринолиза, уменьшении и/или устранении ДВС-синдрома. Особого внимания заслуживают увеличение АКТ на 10 мин с 88,2 до 93,3% ($p < 0,001$), укорочение эхитоксового времени с 47,2 до 36,6 с ($p < 0,01$), снижение количества растворимых фибрин-мономерных комплексов в 2 раза, увеличение частоты отрицательного ортофенантролинового теста на 13,8% ($p < 0,001$), этанолового теста на 21% ($p < 0,05$), уровня антитромбина-III на 28,9% ($p < 0,05$), снижение времени XII-а-зависимого фибринолиза на 25,3 мин ($p < 0,01$).

В результате проведенного лечения полное клинико-рентгенологическое выздоровление среди больных основной группы достигнуто у 75% больных, что на 21,8% выше, чем в группе сравнения ($p < 0,01$). Летальность во 2-й группе составила 0,9%, а в 1-й — 8,1% ($p < 0,01$).

Из 68 больных, поступивших в клинику с пневмонией, осложненной инфекционно-токсическим шоком (ИТШ), у 40 (58,8%) больных были проявления "раннего шока". Это отмечено у лиц, поступивших в клинику в первые 72 часа от начала заболевания. В клинической картине у них была рефрактерная гипотензия, требовавшая немедленной коррекции. У 28 (41,2%) больных была клиника "поздних" проявлений шока. Эти больные поступили в стационар спустя 72 часа от начала заболевания. Тяжесть их состояния определялась преимущественно полиорганной недостаточностью, обусловленной поражением "органов-мишеней".

Лечебная программа "раннего" шока включала: госпитализацию в отделение интенсивной терапии, обеспечение проходимости дыхательных путей, оксигенотерапию, при необходимости ИВЛ, возмещение объема циркулирующей крови, стероидную терапию, вазопрессоры (допамин, норадреналин), интенсивную антимикробную терапию.

У больных с "поздним" шоком основные лечебные меры были направлены на устранение острой почечной недостаточности, острой дыхательной недостаточности, начальных фаз респираторного дистресс-синдрома взрослых. Лечение ДВС-синдрома у больных группы сравнения включало общепринятые средства: гепарин, дезагреганты (трентал, курантил), антитромботические препараты (тиклопидин).

У больных основной группы с тяжелой пневмонией, осложненной ИТШ, программа лечения на фоне базисной терапии включала интенсивную терапию по деблокированию микроциркуляции с применением плазмафереза и криоплазменно-антиферментного комплекса, а затем поддерживающая криоплазменно-антиферментная терапия.

Среди 111 больных 1-й группы с ИТШ было 26 (24,4%) пациентов. Среди 112 больных основной группы с ИТШ было 42 (37,5%) пациента. Через 5—7 суток от начала лечения в основной группе стало меньше, чем в группе сравнения, больных с темпе-

ратурой выше 38°C на 22,6% ($p < 0,005$). Во 2-й группе не было к этому сроку пациентов с одышкой более 30 дыханий в мин, а в 1-й группе она осталась у 38%. Во 2-й группе уменьшение наполовину объема легочной инфильтрации отмечено в 75% наблюдений к 6-м суткам от начала лечения, а в 1-й группе — в 42%.

Среди больных 2-й группы, в отличие от 1-й, происходило достоверное улучшение основных показателей гемограммы. Так, во 2-й группе число больных с количеством лейкоцитов от $4,1 \times 10^9$ /л до $11,0 \times 10^9$ /л стало больше в сравнении с 1-й группой на 22,7% ($p < 0,05$), а с выраженным лейкоцитозом — меньше на 55,7% ($p < 0,001$). В 1-й группе больных через 5—7 дней с момента поступления число пациентов с гемоглобином ниже 115 г/л увеличилось в 2 раза и стало больше, чем во 2-й группе на 35,9% ($p < 0,01$). Во 2-й группе процент больных с нормальной СОЭ (до 15 мм/час) возрос на 29,3% ($p < 0,005$), а с высокой (более 31 мм/час) снизился на 32,3% ($p < 0,01$). В группе сравнения подобных изменений не наблюдалось.

Плазмаферез с криоплазменно-антиферментной терапией способствовал снижению содержания средних молекул на 0,22 усл. ЕД ($p < 0,01$), серомукоида на 0,117 усл. ЕД ($p < 0,05$), частоты отрицательного СРБ у 42,3% больных ($p < 0,01$). В основной группе больных достоверно возрастало содержание общего белка. У больных пневмонией, осложненной ИТШ, основной группы в отличие от группы сравнения наблюдалось достоверное снижение уровня билирубина крови, повышение сулемового титра, снижения тимоловой пробы, что свидетельствует о позитивном воздействии плазмафереза и криоплазменно-антиферментного комплекса на функцию печени при пневмонии, осложненной ИТШ.

В результате проведенного лечения у 92,8% больных основной группы наступило полное выздоровление, что на 27,4% больше, чем в 1-й группе ($p < 0,02$). Летальность в 1-й группе выше, чем во 2-й, на 20,7% ($p < 0,02$).

Значимое различие по группам имелось в сроках стационарного лечения (табл.1). У больных основной группы удельный вес лиц, выписанных в сроки до 16 дней, был на 24,4% больше, чем в группе сравнения. Полное разрешение пневмонических инфильтратов

Таблица 1

Сроки лечения больных пневмониями, осложненными ИТШ, выписанных из стационара

Койко-день	1-я группа		2-я группа		p
	Абс.число	%	Абс.число	%	
До 16	0	0	10	24,4	<0,001
17—21	13	15	11	26,8	<0,01
22—30	11	55	8	19,5	<0,01
Более 30	6	30	12	29,3	>0,5
Всего...	20	100	41	100	

Таблица 2

Сроки полного разрешения пневмонических инфильтратов у больных пневмониями, осложненными ИТШ

Сутки	1-я группа		2-я группа		p
	Абс.число	%	Абс.число	%	
До 10	0	0	5	15,6	<0,02
11—16	0	0	12	37,5	<0,001
17—21	4	26,7	5	15,6	>0,2
22 и выше	11	73,3	10	31,3	<0,01
Всего...	15	100	32	100	

без каких-либо остаточных рентгенологических изменений у 53,1% больных основной группы наблюдали в течение 16 суток, а у 3 больных в течение 8 суток. У больных группы сравнения полное разрешение пневмонического инфильтрата отмечено у 73,3% лиц к 22-м суткам после поступления (табл.2). Средняя длительность течения пневмонического инфильтрата во 2-й группе составила $17,2 \pm 1,2$ дня, а в 1-й группе $26,4 \pm 1,9$ дня ($p < 0,001$), то есть разрешение пневмонии, по рентгенологическим данным, в основной группе происходило в среднем на 9,2 дня скорее, чем в группе сравнения.

Таким образом, применение плазмафереза и криоплазменно-антиферментной терапии в программе лечения тяжелых пневмоний, в том числе осложненных ИТШ, способствует:

- купированию синдрома токсемии;
- элиминации из кровяного русла маркеров эндотоксиколиза, белков "острой фазы воспаления";
- нормализации показателей клинического анализа крови;
- уменьшению коагуляционного потенциала крови, устранению продуктов паракоагуляции, восстановлению фибринолитической активности крови, микроциркуляции, купированию ДВС-синдрома;
- укорочению течения ИТШ, смягчению его проявлений.

Применение плазмафереза в сочетании с криоплазменно-антиферментной терапией при пневмониях, осложненных шоком, снижает летальность и ускоряет разрешение самой пневмонии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Шойхет Я.Н. Обоснование, тактика применения и эффективность криоплазменно-антиферментной терапии при сепсисе и инфекционно-деструктивных процессах // Гематол. и трансфузиол.— 1989.— № 10.— С.8—10.

2. Богоявленский В.Ф. и др. Особенности органной и периферической микроциркуляции при пневмониях. // Роль бронхиального и легочного кровообращения в обмене жидкости и белка в легком: Тезисы докладов международного симпозиума.— Л., 1989.— С.12—13.
3. Бодарецкий Г.М., Бодарецкая И.Е., Шехтер Н.В. и др. Продукты расщепления фибрина (фибриногена) при заболеваниях органов дыхания // Врач. дело.— 1990.— № 5.— С.60—64.
4. Заркешев С.Ф. Изменение макро- и микроциркуляции у больных острыми абсцессами легких // Новые направления в хирургии.— М., 1980.— С.22—24.
5. Зиновьев А.Г. Интенсивная терапия больных острыми пневмониями: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1990.
6. Комаров Ф.И. Болезни органов дыхания // Диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей / Под ред. Е.В. Гембицкого.— М.: Медицина, 1991.— Т.2.— С.250.
7. Коровина О.В., Кузьев А.И., Ласкин Г.М. Состояние легочного кровотока при острой пневмонии // Клин. мед.— 1988.— № 9.— С.41—44.
8. Мартыненко В.А. Плазмаферез в комплексном лечении больных с тяжелыми формами абсцессов и гангрены легких: Дис. ... канд. мед. наук.— Барнаул, 1995.
9. Мачабели М.С., Буржанадзе О.И., Немсадзе М.В. и др. Пульмонологический тромбгеморрагический синдром // Клин. хир.— 1971.— № 12.— С.36—42.
10. Медников Б.Л. Состояние гемостаза у больных острой пневмонией молодого возраста // Клин. мед.— 1986.— № 8.— С.71—76.
11. Роцев И.П. Криоплазменно-антиферментная терапия в комплексном лечении острых абсцессов и гангрены легких: Дис. ... канд. мед. наук.— Барнаул, 1990.
12. Шойхет Я.Н., Дедерер Ю.М., Роцев И.П. Значение ликвидации микроциркуляторных нарушений в зоне воспалительного очага при лечении сепсиса // Хирургия.— 1989.— № 6.— С.58—61.
13. Черняев А.Л., Никонова Е.В. Заболеваемость, смертность и ошибки диагностики пневмонии // *Materia Med.*— 1995.— № 4 (8).— С.11—17.
14. Чучалин А.Г. Пневмония. — актуальная проблема медицины // Тер. арх.— 1995.— № 3.— С.3—7.
15. Austrian R., Gold J. Pneumococcal bacteremia with special referens to bacteremic pneumococcal pneumonia // *Ann. Intern. Med.*— 1964.— Vol.60.— P.759.
16. Chase R.A. Overwhening pneumonia // *Med. Clin. North Am.*— 1986.— № 4.— P.845—960.
17. Fruchtman S.M., Gombert M.E., Lyons H.A. Adult respiratory distress syndrome as a caused of death in pneumococcal bacteremia // *Chest.*— 1983.— Vol.83.— P.589—601.
18. Modig J., Borg T., Wegenius G. et al. The value of disseminated intravascular coagulation in the diagnosis of adult respiratory distress syndrome // *Acta Anaesthesiol. Scand.*— 1983.— Vol.27, № 5.— P.369—375.
19. Niederman M.C., Bass I.B., Campbell G.D. et al. Guidelines for the initial Management of Adults Wits Community — acquired Pneumonia: Diagnosis, Assessment of Severity and initial antimicrobial therapy // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1993.— Vol.148, № 5.— P.1418—1426.
20. Pachon J., Prados M.D., Capote F. et al. Severe Community-acquired pneumonia // *Jbid.*— 1990.— Vol.142.— P.369—373.
21. Rowie E.J.W., Owen C.A. The clinical pathology of intravascular coagulation // *Bibl. Haematol.*— 1983.— № 49.— P.217—224.
22. Vinazzer H. Therapeutic Use of in Shock and Disseminated Intravascular Coagulation // *Semin. Thromb. Hemostas.*— 1989.— Vol.15, № 3.— P.347—352.

Поступила 16.10.96.