

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ им. И. И. МЕЧНИКОВА
НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА
«ПОЛИСАН»

**Туберкулез.
Особенности течения,
возможности фармакотерапии**

Учебное пособие для врачей
(под редакцией профессора А. К. Иванова)

Санкт-Петербург
2009

ББК

ISBN

УДК

Туберкулез. Особенности течения, возможности фармакотерапии. Учебное пособие для врачей / Рекомендовано УМО (от 01 июля 2008 г.) по медицинскому и фармацевтическому образованию медицинских и фармацевтических вузов России. — СПб., 2009. — 108 с.

Рецензент:

Лозовская М. Э., доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фтизиатрии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия»

Авторский коллектив:

Иванов А. К., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии СПбГМА им. И. И. Мечникова;

Сологуб Т. В., доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней СПбГМА им. И. И. Мечникова;

Суханов Д. С., кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии СПбГМА им. И. И. Мечникова;

Гельберг И. С., доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии с курсом профпатологии Гродненского государственного медицинского университета, Республика Беларусь;

Вольф С. Б., кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фтизиатрии с курсом профпатологии Гродненского государственного медицинского университета, Республика Беларусь;

Коваленко А. Л., доктор биологических наук, директор по науке ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»;

Романцов М. Г., доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней СПбГМА им. И. И. Мечникова.

Учебное пособие предназначено врачам общего профиля, терапевтам, фтизиатрам, инфекционистам, аспирантам, клиническим ординаторам медицинских вузов, а также студентам старших курсов медицинских высших учебных заведений.

Издательство «Тактик-Студио».

Подписано в печать 04.08.2009.

Формат 60×88¹/₁₆. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Гарнитура Minion. Усл. печ. л. 4,5.

Тираж 10 000 экз.

© Коллектив авторов, 2009

© «Тактик-Студио» —
дизайн, оформление

Содержание

Список сокращений	4
Введение	6
История развития учения о туберкулезе	6
Этиология и эпидемиология туберкулеза	8
Клиническая классификация туберкулеза	12
Методы обследования больных туберкулезом легких	18
Клинические формы туберкулеза первичного периода	22
Диссеминированный туберкулез	28
Очаговый туберкулез легких	33
Инфильтративный туберкулез легких	35
Туберкуломы	38
Казеозная пневмония	40
Кавернозный туберкулез	41
Фиброзно-кавернозный туберкулез	43
Цирротический туберкулез легких	46
Туберкулезный плеврит	48
Принципы и методы лечения больных туберкулезом легких ..	51
Иммунотропная терапия туберкулеза	54
Применение циклоферона в комплексном лечении легочного туберкулеза	71
Иммунотропные эффекты цитофлавина в комплексной терапии больных туберкулезом легких	98
Заключение	101
Резюме	103
Список литературы	105

Список сокращений

Th1-Th2	—	иммунный ответ 1-го и 2-го типов
АКМ	—	активированные кислородные метаболиты
АлАТ	—	аланиновая трансфераза
АсАТ	—	аспарагиновая трансфераза
ВГЛУ	—	внутригрудные лимфатические узлы
ВНиСММ	—	вещества низкой молекулярной массы
ГС	—	группа сравнения
ГС1	—	группа сравнения 1
ГС2	—	группа сравнения 2
ИЛ-1, 4, 2, 12	—	цитокины, интерлейкин-1, 4, 2, 12
ИФН-α	—	интерферон-альфа
ИФН-γ	—	интерферон-гамма
КГ	—	контрольная группа
ЛУ	—	лекарственная устойчивость
МБТ	—	микобактерии туберкулеза
МЛУ	—	множественная лекарственная устойчивость
ОГ	—	опытная группа
ОГ	—	острый гепатит
ОПФТЛ	—	остро прогрессирующие формы туберкулеза легких
ПАСК	—	парааминосалициловая кислота
ПГ1	—	подгруппа 1
ПТК	—	первичный туберкулезный комплекс
ПТП	—	противотуберкулезные препараты
СД4-СД8	—	фенотип клеток (хелперов, супрессоров) иммунной системы
СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
ТВГЛУ	—	туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
ТЕ	—	туберкулиновая единица
ФГА	—	фитогемагглютинин
ФНО-альфа	—	цитокин, фактор некроза опухоли
ХГ	—	хронический гепатит
ХТ	—	химиотерапия
ЦНС	—	центральная нервная система

Введение

В Российской Федерации с 1990 года заболеваемость туберкулезом возросла в 2,4 раза и составила 83,1 на 100 тыс. человек (Левашев Ю. Н., Репин Ю. М., 2006; Шилова М. В., 2005). Приоритетом государственной политики в области здравоохранения стали социально значимые заболевания, в т.ч. туберкулез, на что указывает Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 гг.)», утвержденная распоряжением Правительства Российской Федерации (№1706-р от 11.12.2006).

Особенностью современного туберкулеза является увеличение числа лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ). В Северо-Западном регионе на фоне резкого утяжеления ее структуры за счет снижения моно- и нарастания поли- и мультирезистентности отмечен рост первичной ЛУ МБТ в 1,5–2 раза, вторичной — на 50–60 % (Левашев Ю. Н., Репин Ю. М., 2006).

История развития учения о туберкулезе

Туберкулез известен с древних времен. Об этом свидетельствуют археологические находки: на скелете человека, жившего за 5000 лет до н. э., установлены поражения грудных позвонков с образованием горба. Подобные изменения обнаружены и на мумифицированных трупах египтян, живших за 2000–2500 лет до н. э.

Древний период медицины не знал клинических признаков туберкулеза, поэтому под этим термином подразумевались все заболевания, протекавшие с истощением (фтиза, чахотка).

Туберкулез был известен и в древнем Китае, по данным китайских медицинских рукописей (VI–V вв. до н. э.)

Врачи Древней Греции во главе с Гиппократом (V–IV вв. до н. э.) подробно описывали комплекс симптомов туберкулеза, в лечении рекомендовали гигиенический режим, усиленное питание.

У врачей древности сведения по патологической анатомии вообще и туберкулеза в частности были крайне скудны, т.к. религиозные воззрения запрещали вскрытия людей. Сведения о строении человеческого тела врачи получали на убитых и раненых на войне. Анатомические сведения получали из данных вскрытий животных. Однако термин «бугорок», «туберкул» уже существовал, но им обозначали все то, что находится на поверхности органа или на его разрезе выходило за пределы поверхности, т.е. этот термин не был связан непосредственно с туберкулезом. И только французский врач Сильвий де ле Бое (1614–1672) впервые высказал мысль о связи бугорков с легочной чахоткой. Он считал, что бугорки представляют собой увеличенные лимфоузлы в легких, невидимые в норме и что они образуются в результате застоя лимфы или накопления в них туберкулезной материи. Он же впервые высказал мысль, что при легочной чахотке образуются не только бугорки, но и каверны.

С введением в медицину патологоанатомических вскрытий (XVI–XVII вв.) морфологические представления о туберкулезе существенно расширились, они дали новое направление в учении о туберкулезе. Французский врач Бейля (1774–1816) установил, что природа бугорков одинакова в различных тканях и, сливаясь, они подвергаются в легких казеозному размягчению, что ведет к развитию легочной чахотки. Французский клиницист и патолог Лаэннек (1781–1826 гг.) развил и углубил представления Бейли. (Термин «туберкулез» ввел Лаэннек.) Он установил, что туберкулез встречается в виде двух основных форм: изолированных очагов и инфильтратов с последующим казеозно-гнойным расплавлением и образованием полостей распада, что подобные изменения могут возникнуть в любом органе, но чаще в легких.

Современная медицина установила, что морфологические изменения при туберкулезе характеризуются альтерацией, экссудацией, пролиферацией и творожистым некрозом, а воспалительные изменения под влиянием бактерий Коха могут проявляться от неспецифических и параспецифических явлений до обширного некробиоза пораженного органа.

Наряду с этим установлено, что туберкулезные изменения могут подвергаться инволюции, преимущественно в начальной стадии, хотя и наблюдали заживление каверн и даже биологическое излечение.

Помимо морфологических изменений при туберкулезе уже в начале XIX в. ученых интересовали вопросы этиологии, патогенеза заболевания.

24 марта 1882 г. Р. Кох в докладе «Этиология туберкулеза» привел исчерпывающие доказательства инфекционной природы этого заболевания, за что ему была присуждена Нобелевская премия в 1911 г.

Но наиболее убежденным противником инфекционной природы был Вирхов, несмотря на то, что в экспериментальных условиях он наблюдал развитие туберкулеза у лабораторных животных при заражении патологической тканью больных туберкулезом животных, но причины этого он объяснял наличием «вредных начал», содержащихся в тканях больных животных, а не микобактерий туберкулеза.

В современных условиях, очевидно, следует полагать об унаследовании большей или меньшей устойчивости организма к туберкулезной инфекции, но не наследственности болезни.

Этиология и эпидемиология туберкулеза

Возбудителем заболевания являются микобактерии туберкулеза, открытые Робертом Кохом в 1882 г. Микобактерии туберкулеза (МБТ) отличаются разнообразием морфологического строения, формы и состава входящих в них компонентов. Имеются нитевидные, зернистые, фильтрующиеся формы, а также формы микобактерий, которые частично или полностью утратили клеточную стенку под влиянием химиотерапии. Такая трансформация вирулентных штаммов бактерий в менее вирулентные представляет особую форму изменчивости, которая обеспечивает сохранение вида в течение длительного времени. Важным свойством таких форм МБТ (L-форм) является способность к

возвращению в исходный штамм после длительного персистирования в организме и дальнейшему размножению.

Основные свойства возбудителей туберкулеза зависят от состава белков, полисахаридов и липидов, которые определяют патогенность, вирулентность, аллергическое действие, иммуногенность и кислотоустойчивость микроорганизмов. Так, протеины обуславливают преимущественно аллергические свойства МБТ, полисахариды — иммуностимулирующее действие (антителообразование), а липиды придают микробу устойчивость к действию многих факторов внешней среды.

Различают три основных типа МБТ, способных вызвать активный туберкулезный процесс в различных органах: человеческий, бычий и африканский.

В последние годы важное эпидемиологическое и клиническое значение приобрела способность МБТ формировать штаммы, резистентные к противотуберкулезным препаратам. Лекарственная устойчивость, т. е. способность МБТ сохранять жизнедеятельность в организме при наличии терапевтических концентраций препарата, бывает двух типов: первичная и вторичная. Штаммы, выделенные от больных с впервые выявленным туберкулезом и ранее не лечившихся противотуберкулезными препаратами, называют первично устойчивыми. Устойчивость к лекарствам, которая приобретается в процессе лечения, — вторичной. Устойчивость к определенным препаратам передается по наследству.

Важное значение имеет устойчивость возбудителей к воздействию факторов внешней среды.

Физические и химические факторы губительно влияют на возбудителей туберкулеза. Так, например, солнечный свет и облучение ультрафиолетовыми лучами вызывают гибель МБТ через 5–10 минут, высокая температура — пастеризация при 85 градусах — через 30 минут, кипячение — через 5 минут.

К дезинфицирующим средствам МБТ высокоустойчивы. При использовании 3–5 % раствора хлорамина их инактивация наблюдается через 5 ч, 1–2 % активированного хлорамина — через 3 ч. Характерным

свойством МБТ является их высокая устойчивость к кислотам, щелочам и спиртам. Поэтому для поиска МБТ в мокроте используется специальный метод окраски исследуемого материала по Циль-Нильсену, учитывающий это свойство бактерий.

Вместе с тем МБТ отличаются медленным ростом и требуют особых условий для их выращивания (культивирования). Период их деления составляет 20–24 часа и выращивание культуры требует длительного (до 3 месяцев) времени, поэтому метод посева не используется для ранней диагностики туберкулеза.

Возбудители туберкулеза полностью не выводятся из организма и не погибают в нем. Формирование латентного очага — это приспособительный механизм, способный обеспечить сохранение вида. Под влиянием различных неблагоприятных факторов на организм реципиента при снижении иммунитета развиваются вторичные формы туберкулеза, за счет которых обеспечивается непрерывность эпидемического процесса. Восприимчивость к МБТ и сопротивляемость к этой инфекции у человека меняется на протяжении всей жизни. В момент рождения ребенок не имеет специфического иммунитета и способен инфицироваться. Причем при контакте с большим количеством микобактерий у младенца, как правило, развивается генерализованный туберкулез, часто осложняющийся менингитом. В детском возрасте опасен ближайший период после инфицирования, поэтому при установленном выражении туберкулиновых проб детям проводится химиопрофилактика. В момент полового созревания подростков наблюдается снижение сопротивляемости к туберкулезной инфекции.

Люди зрелого возраста имеют наиболее низкую восприимчивость к туберкулезу. У пожилых людей она возрастает. Причем у этой категории населения туберкулезный процесс чаще приобретает хроническое течение и зачастую протекает без выраженных клинических проявлений. Повышение восприимчивости к туберкулезу наблюдается при белковом голодании, преимущественно углеводистом питании, алкоголизме, профессиональных заболеваниях и эндокринных нарушениях, беременности.

Таким образом, в жизни человека имеют место периоды риска развития туберкулезной инфекции, вторичного туберкулеза, обусловленные иммунобиологическими особенностями организма, влиянием социальных и природных факторов. Климат и метеорологические условия оказывают на эпидемический процесс относительное влияние; обострения туберкулезного процесса наблюдаются весной и осенью, что может быть связано со снижением сопротивляемости организма, авитаминозом и другими факторами. Резкие перепады дневной и ночной температур, атмосферного давления отрицательно влияют на состояние резистентности организма.

Механизм развития эпидемического процесса

Основным источником инфекции является человек, больной туберкулезом легких, выделяющий микобактерии, и значительно реже — больные с другой локализацией туберкулезного процесса. В соответствии со структурой выделяемых типов возбудителей животным как источникам инфекции принадлежит значительно меньшая роль, чем человеку, однако она зависит от конкретных условий. К наиболее опасным источникам инфекции относят больных туберкулезом легких в фазе распада, а менее опасным — в фазе инфильтрации и уплотнения.

На распространенность туберкулезной инфекции среди контактных лиц с источниками инфекции оказывают влияние близость и продолжительность контакта. Наибольшему риску заражения подвергаются близкие родственники больного туберкулезом, включая детей и подростков, находящиеся в тесном контакте с ним. Больной заражает в течение года от 2 до 5 человек, если он выявлен и зарегистрирован, и 10–12 человек в год при скрытом течении процесса.

Больные внелегочными формами туберкулеза представляют значительно меньшую опасность как источник инфекции. Из этой группы наиболее опасными считаются больные туберкулезом мочеполовых органов и лимфатических узлов, а также свищевыми формами туберкулеза костей и суставов, когда возбудитель находит выход во внешнюю среду. У них, как правило, определяются МБТ бычьего типа.

Источниками инфекции могут быть животные — крупный и мелкий рогатый скот, свиньи, куры, утки, индейки и др. Они представляют непосредственную опасность для животноводов, птицеводов и потребителей их продукции.

Пути передачи туберкулезной инфекции

Аэрогенный путь заражения туберкулезом для человека является ведущим. Это происходит воздушно-капельным или воздушно-пылевым путем. При кашле, чихании или разговоре микобактерии с каплями слизи или мокроты попадают во внешнюю среду. Мельчайшие частички (до 100 мкм) могут некоторое время находиться в воздухе и аспирироваться окружающими. Этот путь имеет наибольшее значение в очагах инфекции, где находится больной туберкулезом. Воздушно-пылевой путь проникновения микобактерий встречается чаще, так как микобактерии с каплями слизи оседают на поверхностях, высыхают и превращаются в инфицированную пыль. Такой путь заражения чаще происходит в помещениях, где проживают больные с хроническим течением туберкулеза, в производственных помещениях и на территориях туберкулезных больниц и санаториев. Здесь большое значение приобретает санитарная профилактика — соблюдение правил личной гигиены и противоэпидемического режима.

Важное значение отводится и пищевому пути передачи инфекции, который реализуется при употреблении инфицированных продуктов животного происхождения (молоко, сметана, сыр, творог).

Контактно-бытовой и внутриутробный пути передачи имеют крайне ограниченное значение.

Клиническая классификация туберкулеза

Целью классификации является объединение всего многообразия клинических, патогенетических и морфологических признаков туберкулеза, с учетом их развития и обратной динамики процесса, осложнений и остаточных изменений. Классификация совершенствуется по

мере накопления, систематизации научных и практических сведений о природе заболевания. В настоящее время кроме клинической классификации туберкулеза существует международная, которая применяется в медицинской статистике для регистрации болезней в виде шифра, обозначенного в левой части таблицы. Кроме этого, имеется классифицированная группировка больных туберкулезом, применяемая в диспансере.

Клиническая классификация, принятая в 1973 г., состоит из 4 разделов, обозначенных литерами А, Б, В и Г. Так, в раздел А входит обозначение клинических форм туберкулеза, их три: I — туберкулезная интоксикация у детей и подростков; II — туберкулез органов дыхания; III — туберкулез внелегочной локализации.

I группа морфологически характеризуется наличием незначительных патологических изменений в лимфатической системе. Иногда очаги первичной инфекции располагаются в миндалинах, костях или других органах. Этот диагноз можно ставить только лицам до 28 лет, так как в более зрелом возрасте диагностика крайне затруднена.

Во II группу включены первичный туберкулезный комплекс и другие заболевания легких и верхних дыхательных путей первичного и вторичного генеза. Первичный туберкулез характеризуется развитием туберкулеза ВГЛУ: туморозного, инфильтративного или с незначительным поражением внутригрудных лимфатических узлов (малые формы). Первичный туберкулезный комплекс наблюдается редко, и частота его обнаружения свидетельствует преимущественно о недостаточных мерах специфической профилактики туберкулеза. Он изредка встречается у взрослых молодых людей, чаще женщин в возрасте 18–22 лет, тогда как реактивация лимфатических узлов средостения иногда наблюдается у пожилых лиц вследствие ослабления у них иммунитета.

Диссеминированная форма туберкулеза может быть первичного и вторичного генеза и принимает острое, подострое и/или хроническое течение.

Очаговый туберкулез легких может развиваться в результате эндогенной реактивации старых очагов, суперинфекции, а также инволю-

ции инфильтративного или кавернозного процесса. Инфильтративному туберкулезу легких с воспалением преимущественно экссудативного характера свойственна относительно быстрая динамика процесса, как в сторону рассасывания, так и в сторону прогрессирования. Возможны осложнения, поэтому требуется быстрая госпитализация больного и интенсивная терапия.

Туберкулома легких часто отличается торпидным течением и почти не поддается консервативному лечению из-за отсутствия сосудистой сети в этой зоне, что препятствует проникновению лекарственных препаратов в очаг поражения.

Кавернозный туберкулез, являясь переходной формой между фазой распада и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, характеризуется наличием сформированной каверны при относительно стертой клинической картине интоксикации.

При фиброзно-кавернозном туберкулезе в основном развивается фиброз вокруг каверны и заболевание трудно излечивается. При цирротическом туберкулезе наблюдаются очаги, бронхоэктазы и каверны в цирротически измененном легком, при этом очаговые и кавернозные структуры могут периодически обостряться.

Туберкулезный плеврит и эмпиема составляют отдельные клинические формы. Особенности их течения обуславливают необходимость применения активных методов лечения (пункции, дренирование плевральной полости и др.).

Туберкулез верхних дыхательных путей как отдельная клиническая форма встречается редко. Чаще он сосуществует с инфильтративной, диссеминированной и кавернозной формами туберкулеза. Слизистая оболочка бронха в результате эндогенного попадания МБТ поражается крайне редко.

Туберкулез органов дыхания, сочетающийся с профессиональными заболеваниями легких, представляет собой особую форму, отличающуюся рядом клинических и рентгенологических признаков; он встречается в промышленных районах у лиц, имеющих производственный контакт с неорганической пылью.

В III группу включены все заболевания туберкулезом внелегочной локализации.

В разделе Б дается характеристика туберкулезного процесса по локализации и объему поражения, его фазе, что позволяет оценить степень активности этого процесса. Инфильтрация, обсеменение и распад свидетельствуют об активном прогрессирующем туберкулезе, рассасывание и уплотнение — о его затихании, рубцевание и обызвествление — о наступившем излечении.

Бактериовыделение обозначается МБТ (+), при этом бактериовыделителем считается лишь тот, у кого определены МБТ в мокроте, промывных водах бронхов, моче, экссудате и ликворе, т. е. не биопсийный материал.

Раздел В включает осложнения туберкулеза, являющиеся обязательной частью диагноза, среди которых при туберкулезе легких наиболее часто встречаются легочные кровотечения и кровохарканье.

Последний, четвертый раздел классификации (Г) характеризует остаточные явления излеченного туберкулеза в виде фиброзных, фиброзно-очаговых кальцинатов, пневмосклероза, цирроза и бронхоэктазий, а также состояния после хирургических вмешательств. У лиц с остаточными изменениями возможен риск рецидива туберкулеза, особенно в неблагоприятных ситуациях (после резекции желудка, при пневмонии, осложненном гриппе и др.), и они нуждаются в ежегодном диспансерном наблюдении. В отдельных случаях — в проведении химиопрофилактики, так как заболеваемость туберкулезом легких среди них наблюдается в десятки раз чаще, чем среди лиц, не имеющих морфологических изменений в легких.

Являясь одной из лучших в мире, классификация в то же время не отражает патогенез туберкулеза; в ней нет деления на впервые заболевших и лиц с обострением и рецидивами заболевания. Поэтому кроме клинической классификации имеется классификация в виде диспансерных групп больных, объединенных по периодам наблюдения, согласно активности туберкулезного процесса.

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА**А: ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ**

0100 ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ.

ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.

- 010.0 Первичный туберкулезный комплекс.
- 010.8 Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов.
- 018 Диссеминированный туберкулез легких.
- 010 Милиарный туберкулез легких.
- 011.1 Очаговый туберкулез легких.
- 011.0 Инфильтративный туберкулез легких.
- 011.6 Казеозная пневмония.
- 011.8 Туберкулема легких.
- 011.2 Кавернозный туберкулез легких.
- 011.8 Фиброзно-кавернозный туберкулез легких.
- 011.4 Цирротический туберкулез легких.
- 012.0 Туберкулезный плеврит (в том числе эмпиема).
- 012.3 Туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей и др. (носа, полости рта, глотки).
- 011.8 (502) Туберкулез органов дыхания, комбинированный с пылевыми профессиональными заболеваниями легких.

ТУБЕРКУЛЕЗ ДРУГИХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ.

- 013 Туберкулез мозговых оболочек и ЦНС.
- 014 Туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов.
- 015 Туберкулез костей и суставов.
- 016.0 Туберкулез мочевых, половых органов.
- 017.1 Туберкулез кожи и подкожной клетчатки.
- 017.2 Туберкулез периферических лимфатических узлов.

- 017.3 Туберкулез глаза.
- 017.4–017.8 Туберкулез прочих органов.
- 135.0 Саркоидоз.

Б: ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА.***Локализация и протяженность:***

- в легких по долям и сегментам,
- в других органах по локализации поражения.

Фаза:

- А) инфильтрация, распад, обсеменение,
- Б) рассасывание, уплотнение, рубцевание, обызвествление.

Бактериовыделение:

- А) с выделением микобактерий туберкулеза (МБТ+),
- Б) без выделения микобактерий туберкулеза (МБТ–).

В: ОСЛОЖНЕНИЯ

Кровохарканье и легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, легочно-сердечная недостаточность, ателектаз, амилоидоз, почечная недостаточность, свищи бронхиальные, торакальные и др.

Г: ОСТАТОЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОСЛЕ ИЗЛЕЧЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА**019.0 А) ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

Фиброзные, фиброзно-очаговые, буллезно-дистрофические, кальцинаты в легких и лимфатических узлах, плевропневмосклероз, цирроз, состояния после хирургического вмешательства и др.

019.1 Б) ИЗМЕНЕНИЯ ДРУГИХ ОРГАНОВ

Рубцовые изменения в различных органах и их последствия, обызвествление, состояние после оперативных вмешательств.

Методы обследования больных туберкулезом легких

Своевременное распознавание туберкулеза легких в значительной степени определяет течение и исход заболевания, снижает риск инфицирования микобактериями туберкулеза окружающих больного людей.

Между тем диагностика туберкулеза представляет определенные трудности, что обусловлено рядом причин, среди которых следует указать на клинико-рентгенологическое сходство туберкулеза с другими воспалительно-нагноительными, бластоматозными, профессиональными и другими заболеваниями, в частности системными — коллагенозами и саркоидозом. Кроме того, туберкулез «постарел». Это также затрудняет своевременную диагностику в силу наличия различных сопутствующих заболеваний, маскирующих туберкулезный процесс.

По данным авторов (Л. И. Дворецкий, В. А. Соколов, Л. А. Канков), имеет место и недостаточное обследование больных, в частности рентгенологическое и бактериоскопическое, неправильная их интерпретация. Нередко при обследовании больных не учитываются эпидемиологические факторы, профессиональные, социальный статус (мигранты, беженцы, лица бож) и др. Наряду с этим еще профессор В. С. Вайль указывал, что среди 11 различных причин диагностических ошибок 2 относят к туберкулезу: отсутствие фтизиатрической настороженности и незнание клинических проявлений туберкулеза.

Диагностика туберкулеза в учреждениях лечебной сети в среднем занимает от 3 до 6 месяцев. Вполне понятно, что столь длительный срок установления диагноза оказывается неблагоприятным и в отношении самого туберкулезного процесса, и в эпидемиологическом плане.

Поэтому построение схемы обследования на своевременное выявление больных туберкулезом легких представляется необходимым.

Применяющиеся в настоящее время методы исследования во фтизиатрии могут быть разделены на 3 группы:

1. Обязательные.
2. Дополнительные.
3. Факультативные.

Обязательные методы должны применяться ко всем больным без исключения, дополнительные и факультативные методы только по показаниям. Правильный выбор дополнительного или факультативного метода, дающего специфические и информативные признаки определенного заболевания, часто определяет успешность дифференциальной диагностики.

Обязательный диагностический минимум (ОДМ) включает:

- углубленный сбор жалоб и анамнеза;
- объективное исследование больного;
- анализы крови и мочи;
- рентгенографию грудной клетки или флюорографию;
- микроскопическое исследование мокроты не менее 3 раз;
- стандартный туберкулиновый тест с 2 ТЕ (реакция Манту).

ОДМ может быть выполнен в любом лечебном учреждении в течение 4–5 дней.

Обнаружение в мокроте МБТ (не менее 2-кратного), клеток злокачественной опухоли при наличии соответствующей клинико-рентгенологической картины уже на этом этапе решает вопрос о диагнозе. В остальных случаях на основании ОДМ может быть составлено лишь первоначальное представление о характере патологических изменений в органах дыхания. Если же по данным ОДМ диагноз не может быть установлен, вступает в силу 2-й этап диагностики, во время которого производятся дополнительные методы исследования (ДМИ), которые подразделяются на 2 группы.

1-я группа включает:

- повторные исследования мокроты, промывных вод бронхов на МБТ методом флотации, люминесцентной микроскопии, посева, флора, цитологические исследования мокроты, поиск ДНК МБТ методом ПЦР;
- томографию легких и средостения;

- белково-гемотуберкулиновые пробы;
- иммунологические исследования (реакция бласттрансформации с ППД; торможения миграции лейкоцитов), ИФА и другие серологические реакции с туберкулезным антигеном;
- протеинограмму.

Суммарная оценка данных ОДМ и ДМИ-1 позволяет врачу поставить диагноз или составить более глубокое и целостное представление о характере заболевания, значительно сузить дифференциально-диагностический ряд.

Однако у ряда больных и эти исследования не позволяют установить заболевание, и тогда используются ДМИ-2 для морфологического подтверждения предполагаемого заболевания.

2-я группа включает:

- инструментальные исследования — бронхоскопия, брашбиопсия, аспирационная биопсия легкого, плевры, периферического лимфоузла, трансbronхиальная и трансстрахеальная пункция (ЧББ);
- диагностические операции — медиастиноскопия, торакоскопия, открытая биопсия легкого.

Эти исследования позволяют проводить цитологические, гистологические и биологические исследования, что дает возможность верифицировать диагноз.

В абсолютном большинстве случаев указанный комплекс исследований позволяет установить диагноз. ДМИ-2 доступны хорошо оснащенным клиникам.

3-й этап — факультативный метод исследования (ФМИ): изучаются функции различных органов и систем. При легочной патологии наиболее важными ФМИ являются исследование функции внешнего дыхания и кровообращения, определение дефицита витаминов, функции печени, при кровохарканьях и кровотечениях — состояние свертывающей системы крови.

Рентгенологические методы обладают высокой информативностью при выявлении патологии в легких, средостении, плевре.

Рентгенологическая картина заболевания легких может быть сгруппирована по типу тенеобразований:

- очаг;
- инфильтрат;
- диссеминация;
- полостные образования;
- внутригрудная аденопатия;
- синдром плеврального выпота.

Из лабораторных исследований наиболее информативным следует считать выявление МБТ.

Обнаружение микобактерий туберкулеза в тех или иных биологических жидкостях имеет решающее значение в диагностике туберкулеза. Основными методами обнаружения МБТ являются бактериоскопия, культуральный (бактериологический) метод и биологическая проба на животных (морской свинке). В зависимости от локализации туберкулезного процесса используют мокроту, промывные воды бронхов и желудка, ликвор, экссудаты из плевральной и брюшной полостей, пункции лимфатических узлов, отделяемое свищей, мочу, мазок из зева. Бактериоскопическое исследование проводится окраской мазка по методу Циля-Нильсона, что позволяет выявить МБТ при массивном инфицировании исследуемого материала, то есть не менее 100–500 тыс. бактерий в 1 мл. Бактериологический метод позволяет выявить микобактерии при содержании в 1 мл исследуемого материала 20–100 микробов. Но этим методом получить положительный результат можно спустя 2,5–3 месяца после посева на питательные среды. При отсутствии роста к 2,5 мес. посев считается отрицательным. В последние годы вследствие повышения жизнестойкости и вирулентности МБТ положительный результат посева можно получить через 1,5–2 мес.

Биологический метод заключается в заражении морских свинок материалом от больных туберкулезом. Этот метод высокочувствительный и позволяет получить положительный результат, если в патологическом материале содержатся даже единичные микобактерии (1–3 особи).

Однако данный метод связан со значительными финансовыми затратами и длительностью исследования.

Цитологическое исследование является ценным при дифференциальной диагностике туберкулеза и рака легкого.

Успех обследования больных во многом зависит от правильно выбранного диагностического исследования, при этом необходимо хорошо знать разрешающие возможности каждого метода.

Клинические формы туберкулеза первичного периода

Заболевание, которое развивается после первичного инфицирования МБТ организма человека, называют первичным туберкулезом.

Первичный период туберкулезной инфекции развивается от момента первого проникновения МБТ в организм и продолжается в зависимости от реакции организма на внедрение возбудителя.

Инкубационный период при туберкулезе обычно составляет 4–6 недель, но может быть и коротким (17–18 дней) и более длительным (8–10 недель и более). Чем короче инкубационный период, тем тяжелее прогноз. Короткий инкубационный период характерен преимущественно для детей раннего возраста, проживающих в очаге туберкулеза.

В результате проникновения МБТ в организм ребенка в зависимости от дозы инфекта, индивидуальной резистентности, возраста пациента происходит развитие различной степени выраженности сенсibilизации клеток и тканей организма, что приводит к развитию повышенной чувствительности замедленного типа. Постепенно формируется приобретенный иммунитет к туберкулезу преимущественно клеточно-гуморального типа. Нарастание сенсibilизации продуктами жизнедеятельности МБТ улавливается изменением чувствительности к туберкулину, появлением «виража» туберкулиновой реакции или нарастанием чувствительности к туберкулину, если заражение произошло на фоне поствакциционной сенсibilизации организма.

Входные ворота инфекции обычно не соответствуют месту развития первичных очагов. В настоящее время считается доказанным, что при первичном заражении микобактерии туберкулеза вне зависимости от входных ворот инфекции очень быстро распространяются лимфогематогенным путем по всему организму. Возникает состояние бактериемии. В крови человека МБТ не находят условий для роста и размножения, лишь те продолжают паразитировать в организме человека, которым удалось удержаться в лимфатических узлах или проникнуть через лимфатические пути в органы с благоприятными для развития МБТ условиями тканевой среды. В первую очередь это лимфатические узлы, легкие, печень, селезенка, затем кости и суставы, мочеполовые органы, серозные оболочки, в том числе и мозговые оболочки, кора надпочечников и др. Эта транзиторная бактериемия носит временный характер и не приводит к развитию генерализации.

В этом первом периоде туберкулезной инфекции, длящемся от одного до нескольких месяцев, взаимные повреждения микро- и макроорганизма минимальные. Окончание этого периода, называемого аллергическим, знаменуется появлением чувствительности к туберкулину. На этом фоне возникают тканевые изменения, чаще во внутригрудных лимфоузлах, реже — в легочной ткани. Эти тканевые изменения по своей морфологической картине названы параспецифическими, так как этиологически связаны с туберкулезной инфекцией. А. И. Струков установил при первичном туберкулезе параспецифические тканевые реакции в виде гранулем и диффузных инфильтратов в легких, миокарде, печени, почках, синовиальных оболочках, нервных стволах. В результате этих изменений могут развиваться интерстициальные миокардиты, нефриты, гепатиты, невроты и т. д. Такие интерстициальные воспалительные параспецифические изменения могут превалировать над специфическими, затрудняя диагностику туберкулеза.

Параспецифические реакции могут возникать как в период «виража» туберкулиновых реакций, так и на фоне различных клинических форм первичного туберкулеза (туберкулезная интоксикация, туберкулез внутригрудных лимфоузлов, первичный туберкулезный комплекс,

хронически текущий первичный туберкулез) и всегда подтверждают активность туберкулезной инфекции. Самый угрожаемый период для инфицированного ребенка — это первые 3–9–12 мес. после появления впервые положительной туберкулиновой пробы. Клинические формы первичного туберкулеза диагностируются в основном в течение первого, реже второго года инфицирования.

Туберкулезная инфекция первичного периода имеет следующие клинические формы: туберкулезная интоксикация (безлокальная форма) и локальные формы туберкулеза органов дыхания: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов; первичный туберкулезный комплекс; хронически текущий первичный туберкулез; милиарный туберкулез (эта форма туберкулеза может встречаться в любом возрасте и быть проявлением инфекции первичного либо вторичного периода). Локальные формы имеют различные фазы своего течения (инфильтрация, распад и обсеменение, рассасывание, уплотнение, рубцевание и обызвествление).

Независимо от клинической формы первичная туберкулезная инфекция имеет следующие отличительные признаки.

1. Вираз туберкулиновой чувствительности (переход отрицательной пробы в положительную вследствие инфицирования МБТ).
2. Лимфотропность — вовлечение в процесс и поражение преимущественно лимфатической системы.
3. Высокая сенсбилизация всех органов и тканей инфицированного организма токсинами и ферментами МБТ, что предрасполагает к генерализации инфекции преимущественно лимфогематогенным путем.
4. Возникновение параспецифических токсико-аллергических реакций (рецидивирующие кератоз-конъюнктивиты, блефариты, узелковая эритема, скрофулодерма, артралгии, токсико-аллергические плевриты, бронхиты, нефриты и др.).
5. Наклонность специфических изменений в легочной ткани и лимфатических узлах к казеозному перерождению с последующим отложением солей кальция в период обратного развития.
6. Склонность к самозаживлению.

Зараженность МБТ и развитие у 10% инфицированных клинических форм первичного туберкулеза сопровождается формированием относительного, преимущественно клеточного иммунитета в течение одного–четырёх лет. В последующем на фоне приобретенного иммунитета вследствие эндогенной реактивации туберкулезной инфекции либо экзогенного повторного заражения происходит развитие различных клинических форм туберкулеза органов дыхания вторичного периода.

Туберкулезная интоксикация — это симптомокомплекс функциональных нарушений различных органов и систем, развивающийся в течение одного–двух и более лет после виража. Это безлокальная форма первичного туберкулеза, хотя правильнее трактовать ее как туберкулез без ясной локализации, так как современные методы диагностики несовершенны. Туберкулезная интоксикация характеризуется наличием ряда симптомов, выраженность которых зависит от длительности этого состояния. Наиболее характерными является повышенная и быстрая утомляемость (особенно заметная у школьников младших классов), изменения в поведении ребенка, раздражительность, сниженный аппетит, иногда головные боли, бледность кожных покровов, увеличения периферических лимфатических узлов (пальпируются 7–9 групп, эластично-уплотненные, II–III размера), субфебрильная температура тела. У 25% детей можно выявить умеренное увеличение печени, со стороны сердца — приглушенность сердечных тонов, функциональный систолический шум на верхушке. Температурная кривая обычно имеет субфебрильный характер, но у некоторых детей она лихорадочно-го типа. Повышенная температура тела держится от нескольких дней до 2–3 недель и постепенно снижается, но нормализация температуры тела у детей происходит по-разному. Отдельные и непродолжительные подъемы температуры у ребенка на фоне неясных жалоб могут повторяться и чередоваться с периодами нормальной температуры в течение 3–6 месяцев. У школьников подъемы температуры могут достигать фебрильных цифр в течение 2–3 дней с последующим постепенным или быстрым снижением до нормальных показателей. Самочувствие паци-

ента при этом мало изменяется. В поликлинической практике такие субфебрилитеты неясной этиологии нередко ошибочно диагностируются как грипп, бронхит, ОРВИ, затяжная пневмония, ревмокардит.

Изменения в гемограмме минимальные, гипохромная анемия, умеренный лимфоцитоз, моноцитоз, СОЭ в пределах нормальных значений или умеренно ускорена (16–20–25 мм/час). Чувствительность к туберкулину колеблется от нормэргических до гиперэргических реакций на туберкулин.

Первичный туберкулезный комплекс

Первичный туберкулезный комплекс в общей структуре внутригрудного туберкулеза занимает 17–20 %, причем чаще всего он выявляется у детей раннего, дошкольного, реже — школьного возраста, проживающих в очагах туберкулезной инфекции.

Первичный туберкулезный комплекс (ПТК) состоит из очага в пораженном органе (легкие — 92 %, кишечник — 7 %, миндалины, среднее ухо и т. д.), лимфангоита, то есть специфического воспаления в отводящих лимфатических сосудах, и специфического воспаления в регионарных лимфатических узлах, то есть лимфаденита. Первичный легочный аффект представляет собой фокус казеозной пневмонии ацинарного или лобулярного характера. Более мелкие или более крупные, чем лобулярные, первичные аффекты (например, лобарные) встречаются редко. Типичная локализация первичного очага обычно в хорошо аэрируемых сегментах легкого — это S3, S5, S8, то есть в верхней, средней и нижней доле. У школьников встречается расположение первичного аффекта и в S2. Чаще поражается правое легкое, возможно и развитие этой формы туберкулеза в обоих легких (в 4 %), первичный аффект располагается всегда под плеврой. Он имеет ту характерную особенность, что окружен зоной перифокального воспаления. Ширина этой зоны различна, качественный состав экссудата неоднороден. На определенной фазе развития стихает перифокальное воспаление, вокруг творожистого некроза (размер его обычно — 5–10 мм) появляются типичные эпителиоидные клетки. Они широким валом окружают аффект и в изобилии

располагаются на прилегающей плевре, вдоль сосудов и бронхов по направлению к корню легкого. По мере затихания специфического процесса во внутренних участках капсулы, окружающей специфический очаг, начинают выпадать соли кальция, постепенно захватывая весь очаг. Казеозные массы очага обызвествляются, очаг уменьшается в размерах и превращается в ряде случаев в обызвествленный очаг Гона (его размер 2–10 мм), или на месте очага формируется зона пневмосклероза, или под влиянием своевременного начатого специфического лечения он рассасывается. В сохраняющихся пожизненно очагах Гона имеются жизнеспособные МБТ, хотя и ослабленной вирулентности, они способствуют формированию относительного иммунитета, преимущественно клеточного типа, к туберкулезу. Первичный очаг, как правило, не достигает значительных размеров (не более 10–15 мм в диаметре) и выявляется относительно редко в ранние сроки заболевания. При этом степень поражения лимфатических узлов корня легкого и средостения значительно выше, чем в первичном очаге, и держится дольше, даже на фоне сформированного очага Гона остаются воспалительные изменения в регионарных лимфатических узлах на протяжении нескольких месяцев.

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ)

Первичная туберкулезная инфекция лимфотропна, поэтому ТВГЛУ — это следствие попадания МБТ с током крови или лимфы в лимфоузлы средостения и корни легкого. ТВГЛУ занимает первое место в структуре заболеваемости туберкулезом детей и составляет от 67 до 75 %. Локализация специфического процесса во внутригрудных лимфоузлах определяется согласно наиболее простой первой схеме Сукенникова, который делил их на трахеобронхиальные (правые, левые, бифуркационные) и бронхопульмональные (правые и левые). Вдоль трахеи имеются паратрахеальные (нижние и верхние). В зависимости от патоморфологической основы и степени увеличения узлов различают три вида ТВГЛУ: инфильтративный, туморозный (опухолевидный) и малые формы. Это деление условно, так как возможны

переходы одной формы в другую. Инфильтративную форму выделяют в тех случаях, когда отчетливо выражена перифокальная реакция вокруг лимфоузла. При туморозном бронхоадените ведущим патоморфологическим элементом является казеозный некроз в лимфоузле или в нескольких группах лимфоузлов, это сопровождается значительным их увеличением и слабой выраженностью зоны перифокального воспаления. При этой форме ТВГЛУ отмечаются более выраженные клинические признаки болезни и более частое осложненное течение заболевания. Диагностика ТВГЛУ в большинстве случаев затруднительна и зависит прежде всего от качества рентгенологического исследования легких и средостения. Клиническая картина заболевания проявляется синдромом туберкулезной интоксикации разной степени выраженности, который определяется видом ТВГЛУ, фазой процесса, возрастом пациента, наличием постоянного контакта, развитием осложнений.

Диссеминированный туберкулез

Диссеминированный туберкулез легких — клиническая форма туберкулеза, которая характеризуется наличием множественных туберкулезных очагов при большой протяженности процесса (более 3 сегментов легких). «Диссеминация» означает — распространение, рассеивание.

Удельный вес этой формы среди впервые выявленных больных туберкулезом составляет в настоящее время 12–15–20%. В последние годы диссеминированный туберкулез занимает второе место по частоте (после инфильтративного) среди всех форм туберкулеза.

Диссеминированный туберкулез, формально относящийся к вторичным формам туберкулеза, имеет, однако, некоторые черты периода первичной инфекции. Это, прежде всего, бактериемия и, как следствие, высокий уровень сенсibilизации тканей (гиперергическая настроенность их, «повышенная реактивная готовность тканей» — А. И. Струков) и наличие параспецифических реакций. Важно учесть,

что, говоря о диссеминированном туберкулезе, мы имеем в виду прежде всего гематогенные и, реже, лимфогенные (может быть, лимфогематогенные) диссеминации в легких.

Основной предпосылкой развития диссеминированного туберкулеза служит бактериемия. Но одной бактериемии недостаточно. Доказано наличие транзитной бактериемии у лиц, перенесших в прошлом туберкулез, имеющих его «метки» и в то же время практически здоровых. Для развития заболевания необходимо второе условие со стороны макроорганизма — снижение естественной сопротивляемости и противотуберкулезного иммунитета, а также повышенная реактивная готовность легочной ткани, сосудов легкого к туберкулезной инфекции.

Факторами, способствующими общему ослаблению и повышенной восприимчивости организма к туберкулезной инфекции, являются тяжелые интеркуррентные заболевания, длительный прием иммунодепрессантов и кортикостероидов, голодание, гиперинсоляция, беременность, старость, применение некоторых физиотерапевтических процедур, массивный контакт с больными туберкулезом, который приводит к гиперсенсibilизации легочной ткани к МБТ, и другие.

По клиническому течению различают острый, подострый и хронический варианты диссеминированного туберкулеза. Острый гематогенно-диссеминированный туберкулез называется милиарным и выделен в современной классификации в отдельную форму туберкулеза.

Милиарный туберкулез — острая форма гематогенно-диссеминированного туберкулеза. Характеризуется высыпанием мелких «просовидных» («миллос» — просо) однотипных бугорков одновременно во многих органах и системах, чаще в легких, мозговых оболочках, реже в почках, селезенке, печени.

Микобактерии туберкулеза, циркулирующие в крови, поражают эндотелий мелких сосудов и с помощью своих токсинов, повреждающих сосудистую стенку, проникают в периваскулярное пространство. По ходу капилляров возникают множественные микроскопические некрозы, вокруг которых образуется продуктивная воспалительная реакция: скопление лимфоидных, эпителиоидных, гигантских клеток.

Формирование туберкулезных бугорков происходит в межочной ткани органов (в легких это периваскулярно, перибронхиально, периальвеоларно) в течение 2–3 недель. Казеозно-продуктивный характер воспаления и околосоудистая локализация процесса обуславливают выраженную токсемию.

Начало заболевания острое, но иногда может быть продромальный период в виде утомляемости, потливости, головных болей в течение нескольких дней. Затем отмечается внезапное повышение температуры до высоких цифр (39–40°), нередко с ознобами, резкая слабость, головные боли, потливость, потеря аппетита. Температурная кривая с 3–5-х суток заболевания неправильного типа, с размахами. Состояние больного быстро ухудшается: на фоне выраженных симптомов интоксикации появляются признаки легочной недостаточности: одышка, цианоз, иногда сухой кашель. Отмечается компенсаторная тахикардия (до 130–150 ударов в мин.).

Физикальные данные при этом весьма скудны: голосовое дрожание несколько ослаблено, перкуторный тон с коробочным оттенком, дыхание ослабленное, иногда жесткое, на фоне которого выслушиваются сухие рассеянные непостоянные хрипы.

В гемограмме отмечаются лейкоцитоз (от 11,0 до 15,0×10⁹/л), палочкоядерный сдвиг влево, лимфопения и моноцитоз, ускорение СОЭ до 40 мм/час. Повышены значения острофазовых показателей (фибриногена, СРБ, сиаловых кислот), развивается диспротеинемия. Изменения со стороны мочи (лейкоцитурия, микрогематурия, протеинурия) отражают либо выраженную интоксикацию, либо соответственно специфический процесс в почках.

Особенностью милиарного туберкулеза является отсутствие бактериовыделения, так как в легких нет полостей распада, и, как правило, отрицательная реакция Манту (отрицательная туберкулиновая анергия), свидетельствующая о резком снижении иммунологической реактивности организма. Кроме того, рентгенологические изменения в легких появляются лишь через 1–2 недели после первых клинических проявлений заболевания. Указанные факторы существенно затрудняют

диагностику милиарного туберкулеза. Диагноз этой формы рентгенологический.

Подострый диссеминированный туберкулез может быть гематогенным, лимфогенным и смешанным по генезу. В отличие от милиарной формы здесь поражаются не только кровеносные сосуды в интерстициальной ткани, но и лимфатические сосуды, бронхи, легочная паренхима. Вокруг пролиферативных гематогенных и лимфогенных очагов развивается экссудативная перифокальная реакция воспаления, которая обеспечивает возможность слияния очагов, развития казеоза и распада легочной ткани.

Начинается заболевание, как правило, постепенно. У больных появляются симптомы интоксикации: субфебрильная и фебрильная температура, слабость, утомляемость, ночная потливость, похудание. Затем присоединяются кашель (сухой или с мокротой), боли в грудной клетке, одышка при физической нагрузке. Иногда больные обращаются к врачу в связи с легочным кровохарканьем или кровотечением. Подострый диссеминированный туберкулез развивается «под масками» ОРЗ, гриппа, ларингита, бронхита, пневмонии, плеврита.

Иногда начало и клиническое течение заболевания может быть весьма малосимптомным и не осознается самим больным. В этих случаях возрастает роль профилактического флюорографического исследования.

При физикальном обследовании можно отметить положительные плеврорегочные симптомы, усиление голосового дрожания и укорочения перкуторного звука чаще в верхних отделах легочных полей, над областями наибольшего скопления очагов. При аускультации над зонами поражения могут выслушиваться сухие или влажные мелкопузырчатые хрипы на фоне жесткого дыхания. В целом физикальные изменения весьма умеренны.

В гемограмме у большинства больных отмечается умеренный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, умеренное ускорение СОЭ, нередко лимфопения и моноцитоз. При наличии полостей распада в мокроте обнаруживаются МБТ. Туберкулиновые пробы положительные, нормергические.

Рентгенологически для подострого диссеминированного туберкулеза характерна очаговая диссеминация, чаще симметричная, с преимущественной локализацией очагов в верхнекортикальных отделах легких. Очаги разных размеров, но примерно одинаковой малой или средней интенсивности, с нечеткими контурами. Местами возможно слияние очагов и образование участков инфильтрации и полостей распада.

В отличие от милиарной формы подострый диссеминированный туберкулез при благоприятном исходе всегда оставляет фиброзные изменения в легких. При повторных вспышках заболевания говорят о переходе в хроническую форму.

Хронический диссеминированный туберкулез имеет волнообразное течение с чередованием периодов обострений и ремиссий. Важны методы профилактики обострений.

Клиническая картина заболевания в период обострения процесса всякий раз подобна подострому диссеминированному туберкулезу, но протекает с более скудной симптоматикой.

После каждой вспышки процесса в легочной ткани прогрессирует пневмофиброз, приводящий к сморщиванию верхних долей легких, развиваются бронхоэктазы, утолщается апикальная плевра, нарастает компенсаторная эмфизема нижних отделов. Постепенно формируется хроническое легочное сердце.

При осмотре обнаруживаются изменения конфигурации грудной клетки: западение, уплощение, асимметрия грудной стенки, торчащая ость лопатки, ограничение подвижности легочного края. Над верхними отделами отмечается укороченный перкуторный звук и жесткое или бронхиальное дыхание, в период обострения — с катаральными явлениями. Над нижними отделами легких выявляются признаки эмфиземы.

Лабораторные показатели в период ремиссии не изменены, для обострений процесса характерны умеренный лейкоцитоз и ускорение СОЭ, лимфопения и моноцитоз. В мокроте определяются МБТ, причем часто с лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам, а также нередко и неспецифическая флора.

Рентгенологическая картина характеризуется наличием множественных полиморфных (разной величины и интенсивности) очагов на фоне грубых фиброзных изменений. Могут быть полости распада. Все указанные изменения локализуются в основном в верхних отделах легких. Вследствие сморщивания верхушек легких нередко отмечается передислокация корней легких вверх (симптом «метлы» или «плакучей ивы»). В нижних отделах — признаки эмфиземы. Сердце капельной формы.

Очаговый туберкулез легких

Эта форма является наиболее ранним проявлением вторичного туберкулеза. Частота заболевания зависит от организации раннего выявления туберкулеза — чем лучше организована работа по раннему выявлению, тем больший процент больных очаговым туберкулезом легких. Но последние данные говорят о том, что при сплошном флюорографическом обследовании на протяжении нескольких лет удельный вес очагового туберкулеза снижается до 30–40 %, нарастает удельный вес инфильтративного туберкулеза. Очаговый туберкулез легких характеризуется ограниченной протяженностью морфологических изменений с размерами очагов не более 1 см в диаметре, полиморфной клинко-рентгенологической картиной и различным генезом.

Эта форма туберкулеза выявляется преимущественно при массовых флюорографических обследованиях населения.

Своевременное выявление и раннее лечение больных очаговым туберкулезом очень важно, так как эта форма при неблагоприятном течении может служить основой развития эволютивных форм туберкулеза. То есть эта форма туберкулеза может быть началом распространенного процесса и его благоприятным исходом.

В патогенезе очагового туберкулеза легких нельзя указать какую-либо одну причину. В развитии этого заболевания значение имеет комплекс эндогенных и экзогенных причин, специфических и неспецифи-

ческих факторов. В детском возрасте источником образования очагов могут служить различные элементы первичного туберкулеза:

- 1) первичный комплекс в легком или другом органе;
- 2) казеозные лимфатические узлы и др.

У взрослых очаговый туберкулез чаще всего вторичного происхождения. Он может развиваться:

- 1) в результате обострения старых инкапсулированных очагов,
- 2) быть следствием гематогенного заноса из активных очагов других органов,
- 3) он может явиться результатом инволюции инфильтративного, диссеминированного и иногда кавернозного туберкулеза легких,
- 4) очаговый туберкулез может быть следствием и экзогенной суперинфекции.

Туберкулезные очаги локализуются преимущественно в верхних отделах легких и определяются в 76,5% случаев. Эта закономерность различно объясняется различными авторами:

- 1) одни связывают ее с ограниченной подвижностью, недостаточной аэрацией, слабой васкуляризацией верхушек легких и замедленным током лимфы,
- 2) более частое поражение верхушек объясняется поступлением МБТ из миндалин, шейных или бронхиальных лимфатических узлов,
- 3) возможно, что верхняя доля легкого представляет собой своеобразную зону гиперсенсibilизации, в которой избирательно фиксируются МБТ.

Очаговый туберкулез характеризуется, как правило, длительным хроническим течением со сменой фаз обострения и затихания.

При очаговом туберкулезе легких могут наблюдаться различные клинические проявления — от острого до бессимптомного. У больных очаговым туберкулезом легких могут быть жалобы на повышенную утомляемость, снижение работоспособности, раздражительность, нарушение сна и аппетита, потливость, боль в грудной клетке, кашель. Характерный симптом — субфебрильная температура.

При физикальном обследовании выраженных изменений может не наблюдаться; иногда — небольшое укорочение перкуторного звука над верхними отделами легких.

К. В. Помельцов различает 3 основные группы очагового туберкулеза:

- 1) свежие очаговые формы, которые характеризуются нерезко очерченными очагами различных размеров и форм, иногда сливающимися между собой,
- 2) подострые формы с выраженными продуктивными изменениями, проявляющиеся более резко очерченными очагами,
- 3) фиброзно-индуративные изменения с преобладанием линейных теней над очаговыми тенями.

Рентгенологическая картина обострения очагового туберкулеза проявляется таким образом:

- 1) вокруг уже имеющихся старых очагов появляется зона перифокального воспаления, которая нередко отграничена от окружающей здоровой легочной ткани. В дальнейшем может произойти контактный рост очагов или образование бронхогенных метастазов,
- 2) рядом со старыми очагами появляются мягко очерченные тени новых очагов, обычно в латеральных отделах,
- 3) образование инфильтрата и даже распада.

Инфильтративный туберкулез легких

Инфильтративный туберкулез легких представляет собой различные по клинико-рентгенологическим проявлениям, патоморфологической картине и протяженности поражения.

С патогенетической точки зрения инфильтраты возникают как результат перифокального воспаления вокруг вновь образованного или обострившегося старого туберкулезного очага.

В патоморфологическом отношении инфильтрат представляет собой сочетание центрально расположенного казеозного очага и окру-

жающей его зоны перифокального воспаления с преимущественно экссудативным типом воспаления и склонностью к быстрому распаду.

По характеру рентгенологических изменений различают следующие виды инфильтратов:

1. Облаковидный — характеризуется наличием нежной слабоинтенсивной гомогенной тени с нечеткими размытыми контурами. Часто образуется распад.
2. Круглый — гомогенная тень слабой интенсивности с четкими контурами. Также возможно образование распада.
3. Лобит — обширный инфильтративный процесс, тень чаще всего негомогенного характера, с наличием одиночных или множественных полостей распада с возможным образованием больших и гигантских каверн.
4. Перисцисурит — обширная инфильтративная тень с наличием, с одной стороны четкого края, с другой — размытого. Такой характер поражения определяется поражением 1–2 сегментов вдоль междолевой плевры, иногда с накоплением выпота. Также может быть распад.
5. Лобулярный — негомогенная тень, представляет собой слившиеся крупные и мелкие очаги в один или несколько конгломератов, в центре которых часто выявляется распад в пределах 1–2 сегментов.

С клинической точки зрения инфильтративная форма туберкулеза весьма напоминает неспецифическую пневмонию и характеризуется динамичностью процесса — или же быстрым развитием распада с выраженными симптомами заболевания, или же подвергается инволюции и рассасыванию при своевременной диагностике и лечении. Таким образом, течение и исходы инфильтративно-пневмонических изменений могут быть благоприятными и неблагоприятными. В первом случае процесс затихает, что выражается в рассасывании перифокального экссудата вокруг очагов, которые сами постепенно уменьшаются в размере. В окружающей легочной ткани возникают склеротические изменения, и на месте инфильтрата образуются сначала очагово-фиброзные

изменения, а с течением времени только фиброзные изменения, или инфильтрат превращается в хорошо инкапсулированные очаги.

При неблагоприятном течении инфильтратов возможен исход по 2 вариантам:

- 1) творожистый некроз может прогрессировать в участках перифокального воспаления и дать развитие казеозной пневмонии;
- 2) возможно расплавление и распад творожистых центров, вокруг которых развивается перифокальное воспаление.

В обоих случаях в результате бронхогенного рассеивания инфекции происходит формирование новых очагов. Это является важной дифференциально-диагностической особенностью, отличающей инфильтративно-пневмонические процессы туберкулезной этиологии от пневмонических процессов иного происхождения.

В зависимости от характера тканевой реакции и реактивности организма, его иммунобиологической перестройки клиническое течение процесса может быть острым, подострым, малосимптомным или бессимптомным. (Острое начало отмечено у 31 % больных, подострое — у 38 % и бессимптомное — у 31 %.)

Обычно больные жалуются на кашель со слизисто-гноющей мокротой, боль в груди, потливость, одышку, слабость и быструю утомляемость. У таких больных в анамнезе нередко встречается указание на контакт с бактериовыделителем и как бы продромальный период — слабость, разбитость, субфебрильная температура.

Стетоакустическое исследование позволяет определить притупление перкуторного звука, измененное дыхание, на фоне которого выслушиваются сухие и влажные хрипы. Более чем у 50 % больных в мокроте обнаруживаются МБТ.

Несмотря на различные клинико-рентгенологические варианты инфильтративно-пневмонического процесса, все они отличаются преимущественно односторонней локализацией, неоднородностью теней, наличием очагов, диссеминаций, плевральных изменений и нередко образованием полости распада с последующим бронхогенным рассеиванием инфекции.

В гемограмме находят выраженные патологические сдвиги, и главным образом в лейкограмме: лейкоцитоз, увеличивается содержание палочкоядерных нейтрофилов до 20–25 %, лимфопения (10–15 %). СОЭ — 40–50 мм/час.

По мере прогрессирования болезни нарастает интоксикация, адинамия, анергия и истощение. В пневмоническом фокусе появляются множественные каверны, в других отделах легких — новые бронхогенные очаги, часто быстро распадающиеся.

Туберкуломы

Туберкулома характеризуется наличием округлого образования в легком, которое представляет собой казеозные изменения, продуктивное воспаление и фиброз.

В среднем 80 % туберкулом бывают солитарными, а 20 % — множественными (чаще 2–5). Описан случай, когда у больного найдена 21 туберкулома.

Величина туберкулом бывает различной, от 1 см в диаметре до 11 см. По размерам туберкуломы делят на мелкие (до 2 см), средние — 2–4 см, крупные — 4 и более см.

Туберкуломы локализуются чаще в I и II сегментах подплеврально или в кортикальном отделе легкого, но большинство авторов (Богуш Л. К., Александрова А. В., Помельцов К. В., Аршас А. К., Третьякова Т. А. и др.) утверждает, что верхушки легких не поражаются.

Генез туберкулом легких различен. Они могут образоваться на почве первичных и вторичных форм туберкулеза легких, как в период лечения больных, так и без какой-либо терапии.

Большое количество туберкулом обнаруживается уже в сформированном виде, и судить о процессе, предшествовавшем их возникновению, можно лишь при гистологическом изучении очага после резекции, конечно, с учетом предела возможностей ретроспективного патологоанатомического анализа.

Туберкуломы могут образоваться:

1. Из очага (9,2 %), очаг может быть старый инкапсулированный, или даже кальцинированный, или представлять старое рубцовое поле. Таким очагом может быть и свежий единичный бронхолюбулярный очаг, который может постепенно увеличиваться в объеме и превратиться в туберкулому или остро, с возникновением крупного казеозно-пневмонического фокуса с последующей его инкапсуляцией.
2. Наиболее часто туберкуломы развиваются из легочных инфильтратов.
3. Туберкуломы могут образовываться путем заполнения каверны при облитерации дренирующего бронха.

Главная особенность клинического течения туберкулом — отличная от других форм туберкулеза легких бессимптомность. Материалы последних лет показывают, что до 67,7 % больных выявляются со сформированными туберкуломами при профилактических осмотрах населения.

По клиническому течению туберкуломы делятся на три группы: стационарные, прогрессирующие и регрессирующие. Важно то, что у больных от 81 до 98 % наблюдается стационарное состояние — от нескольких месяцев до нескольких лет, но через какой-то период времени чаще наступает обострение с кавернизацией и образует кавернозную форму туберкулеза.

Регрессирование характерно для мелких и, редко, туберкулом среднего размера. Но нужно помнить, что и среди мелких туберкулом может наблюдаться прогрессирование.

Казеозная пневмония

Представляет остро прогрессирующую форму туберкулеза и может быть как впервые выявленной, так и осложняющей течение

фиброзно-кавернозного туберкулеза, часто в его терминальной стадии. Особенно часто эта форма развивается у ослабленных больных, с недостаточным питанием, особенно белковым, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и в плохих социально-экономических условиях.

С точки зрения патогенеза казеозная пневмония развивается в результате выраженного иммунодефицита.

Патологоанатомически она характеризуется наличием множественных, обширных и сливающихся очагов творожистого некроза с образованием множественных полостей распада неправильной формы с неровными и нечетко контурированными краями или гнойным размягчением казеозных масс.

Клинически казеозная пневмония развивается как острое инфекционное заболевание или под «маской» крупозной пневмонии с выраженной интоксикацией.

Своевременное распознавание этой формы туберкулеза зачастую определяет исход, поздняя диагностика нередко приводит к летальному исходу.

Начинается заболевание остро, с выраженным интоксикационным синдромом: озноб, высокая температура, цианоз слизистых губ и носа, тахикардия, потливость, нарастающее ухудшение общего состояния, снижение аппетита и потеря веса. Из «грудных» симптомов — одышка, кашель с большим количеством слизисто-гнойной мокроты, иногда ржавого цвета, боль, нередко кровохарканье и кровотечение.

При физикальном обследовании отмечается зона обширного приглушения перкуторного звука, бронхиальное дыхание с разнокалиберными влажными хрипами.

В анализах крови — высокий нейтрофильный лейкоцитоз, выраженная лимфопения, СОЭ — до 40–60 мм/час.

В мокроте большое количество МБТ, хотя иногда они определяются в более поздние сроки — 2–3 недели.

Рентгенологически отмечается диффузное затемнение легкого, утолщение плевры, множественные участки распада, вплоть до гигантских на фоне очагов бронхолегочной диссеминации.

Проба Манту чаще бывает слабо положительной или отрицательной, как проявление отрицательной анергии.

Кавернозный туберкулез

Кавернозный туберкулез — форма вторичного туберкулеза, для которой характерно наличие сформированной, стабильной в размерах каверны при отсутствии (или минимуме) перифокального воспаления, фиброза и очагов в окружающей легочной ткани. Она формируется чаще в процессе неэффективного лечения других форм туберкулеза: инфильтративного, очагового, диссеминированного, туберкулом в фазе распада. Кавернозный туберкулез является своеобразным промежуточным этапом между фазой распада указанных клинических форм и фиброзно-кавернозным туберкулезом. Реже эта форма регистрируется у впервые выявленных больных, и подобные случаи являются свидетельством поздней диагностики туберкулеза.

По механизму развития каверны могут быть бронхогенными и пневмониогенными (чаще). Бронхогенные каверны образуются при поражении стенки бронха с последующим переходом на легочную ткань или при инфицировании МБТ уже имеющих бронхоэктазов. Образование пневмониогенной каверны связано с расплавлением творожистого некроза (казеоза), находящегося в центре специфического инфильтративного фокуса под действием протеолитических ферментов МБТ и лейкоцитов. Происходит отторжение жидких казеозных масс по дренирующему бронху, что приводит к воспалительной реакции его стенки и бронхогенному обсеменению. Заполнивший полость воздух окружен казеозными массами и грануляционной тканью. На этом этапе можно говорить о фазе распада специфического процесса в легких. Постепенно в процессе лечения рассасываются перифокальное воспаление и экссудативные очаги, и появляется соединительнотканый слой, отграничивающий фокус поражения от окружающей легочной ткани.

Стенка сформированной каверны трехслойная: внутренний слой — казеозно-некротический, в котором содержится огромное количество

МБТ, средний — грануляционный (клеточный), наружный — соединительнотканная капсула.

По размерам различают каверны мелкие (диаметром менее 2 см), средние (2–4 см), большие (4–6 см) и гигантские (более 6 см). В зависимости от состояния стенок каверны могут быть эластическими, ригидными и фиброзными. Крупные фиброзные полости более характерны для фиброзно-кавернозного туберкулеза.

Кавернозная форма характеризуется малосимптомной клинической картиной, скудностью физикальных данных. Симптомы интоксикации выражены умеренно (у впервые выявленных больных) или вообще отсутствуют (при формировании каверны на фоне лечения). Из локальных симптомов чаще наблюдается кашель со слизистой мокротой, реже кровохарканье, боли в грудной клетке при вовлечении в процесс плевры. Одышка отмечается редко.

При осмотре может наблюдаться ограничение подвижности пораженной половины грудной клетки. Небольшие тонкостенные каверны, находящиеся в малоизмененной легочной ткани, стетоакустически ничем себя не проявляют. При закрытии дренирующего бронха наблюдаются так называемые «немые» каверны, также обнаруживаемые только рентгенологическим методом. При наличии воспалительного уплотнения или фиброза вокруг каверны можно выявить укорочение перкуторного тона, бронхиальное дыхание и влажные мелко- и среднепузырчатые хрипы на высоте вдоха после покашливания. Над гигантскими сухими кавернами с гладкими стенками определяется тимпанит и амфорическое дыхание. Над старой «фиброзной» каверной нередко слышны звуки писка и скрипа.

Изменения со стороны крови весьма умеренны и наблюдаются, в основном, лишь у ранее нелеченных больных кавернозным туберкулезом: незначительный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, лимфопения, ускорение СОЭ. Такие больные, как правило, выделяют МБТ. При формировании каверны в процессе химиотерапии лабораторные показатели часто нормализуются, бактериовыделение может прекратиться или быть скудным и непостоянным. Сохраняющееся постоянное или

периодическое бактериовыделение даже при клиническом благополучии служит признаком активного туберкулеза и часто является результатом развития лекарственной устойчивости МБТ.

Рентгеноморфологически характерно наличие замкнутой кольцевидной тени. Полость, как правило, одиночная, средних размеров, круглой или овальной формы. Стенка полости шириной 2–4 мм, нередко с включением очаговых теней. Внутренний контур ровный, наружный может быть четким или нечетким, если сохраняется перифокальное воспаление. Иногда регистрируется отводящая двуконтурная «дорожка» к корню за счет уплотненных стенок бронхов. В окружающей легочной ткани — отсутствие или незначительное количество фиброза и очагов. Процесс ограничен по протяженности и локализуется чаще в 1, 2 и 6-м сегментах в субплевральной зоне.

Фиброзно-кавернозный туберкулез

Фиброзно-кавернозный туберкулез является следствием хронического прогрессирующего течения деструктивного процесса и может возникнуть из любой формы легочного туберкулеза через формирование каверны с фиброзной стенкой. Чаще всего эта форма развивается из инфильтративного или диссеминированного туберкулеза легких, реже — очагового или туберкулемы. Частота фиброзно-кавернозного туберкулеза среди впервые выявленных больных составляет около 1–2%, а среди лиц, состоящих на учете в противотуберкулезном диспансере, до 10%.

Фиброзно-кавернозный туберкулез легких представляет собой завершающую форму любого исходного прогрессирующего туберкулезного процесса. Характеризуется наличием каверны, имеющей плотную фиброзную стенку с ее особенностями (наличием фиброза в зоне поражения и в отдаленных участках легкого, бронхогенными метастазами в результате поражения по специфическому и неспецифическому типу бронхиального дерева, вовлечением в процесс плевры, которая порой является частью стенки фиброзной полости, постоян-

ным массивным бактериовыделением с множественной лекарственной устойчивостью).

Клинически выделяют четыре варианта течения фиброзно-кавернозного туберкулеза легких: стабильный (ограниченный), прогрессирующий, с наличием выраженных осложнений и «разрушенное» легкое.

Позднее выявление не является основным фактором при развитии туберкулеза, а главное — это неэффективное химиотерапевтическое лечение предшествующих форм туберкулеза органов дыхания и, второе, недисциплинированность больных во время лечения, а порой и отказ от него, что у 80,1 % больных способствует неблагоприятному течению заболевания.

Существенный фактор, способствующий хроническому течению впервые выявленного туберкулеза, — сопутствующие заболевания, алкоголизм, наркомания, которые значительно отягощают туберкулезный процесс. За последние годы при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких увеличилось количество сопутствующих заболеваний с 15,7 до 27%. Среди них первое место занимают сердечно-сосудистые заболевания, хронические неспецифические заболевания легких и болезни пищеварения.

Придается большое значение лекарственной непереносимости и устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам. На протяжении длительного времени считалось, что основная причина неудач в химиотерапии фиброзно-кавернозного туберкулеза легких — лекарственная устойчивость МБТ, которая значительно ограничивает возможность лечения. При фиброзно-кавернозном туберкулезе создаются особенно неблагоприятные условия, способствующие развитию лекарственной устойчивости. По данным Т. А. Худушиной, лекарственная устойчивость к 2–3 препаратам выявлена у 71,3 % больных. Ф. П. Пак и Ю. С. Керцели выявили лекарственную устойчивость к двум препаратам у половины больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

Ведущим симптомом у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких является кашель.

Примерно у 2/3 больных отмечают одышку. Этот симптом чаще наблюдается у больных, когда фиброзно-кавернозный туберкулез развивался из диссеминированного процесса. Именно у них больше выражена слабость и повышенная утомляемость. При физикальном обследовании отмечают асимметричность грудной клетки при дыхании, усиление голосового дрожания. Над большими полостями перкуторный тон с тимпаническим оттенком, а в зоне основного туберкулезного поражения, дыхание чаще бронхиальное, иногда амфорическое.

В зоне указанных изменений при аускультации количество влажных мелко- и среднепузырчатых хрипов практически не зависит ни от распространенности процесса, ни от числа и наличия каверн. Катаральные явления связаны в основном с неспецифическими метатуберкулезными изменениями. Крупнопузырчатые хрипы зависят от распространенности процесса, числа каверн и в большей степени от их размеров.

Рентгенологическая картина фиброзно-кавернозного туберкулеза легких отличается большим полиморфизмом.

Каверны при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких могут быть одиночными и множественными, различных размеров, могут занимать всю долю, а иногда почти все легкое.

Форма каверн чаще неправильная — округлая, а иногда бобовидная.

При фиброзно-кавернозном туберкулезе легких часто в процесс вовлекается вначале висцеральная, а затем париетальная плевра.

Прорыв каверны в плевральную полость ведет к развитию спонтанного пневмоторакса с последующим развитием эмфиземы. Летальность достигает 40–46 %.

Спонтанный пневмоторакс у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких развивается чаще во время обострения туберкулезного процесса в осенне-зимний период. Развитию его способствуют физическое перенапряжение, дыхательное напряжение во время кашля, травма плевры.

Частота легочных кровотечений и кровохарканья при фиброзно-кавернозном туберкулезе составляет 30–50 %, профузные кровотечения встречаются в 8–12 % случаев. Кровохарканье на фоне кажущегося

ся здоровья может манифестировать начало очередного обострения фиброзно-кавернозного туберкулеза легких.

Учащение кровотечений и кровохарканья в условиях противотуберкулезной терапии может быть связано с более выраженным развитием фиброзно-цирротических и бронхоэктатических изменений в зоне основного туберкулезного поражения.

По мере прогрессирования пневмосклеротических изменений, истощения резервных возможностей дыхательного аппарата развивается дыхательная недостаточность, которая первоначально компенсируется усилением кровотока и увеличением минутного объема крови. На дыхательную недостаточность наслаивается сердечная недостаточность. Так формируется у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легочно-сердечная недостаточность, которая со временем начинает доминировать в клинической картине и нередко является причиной смерти больных.

Цирротический туберкулез легких

Современная клиническая классификация (1995) туберкулеза предусматривает разделение туберкулезных циррозов на цирротический туберкулез и посттуберкулезный цирроз легких.

Цирротический туберкулез — клиническая форма, которая характеризуется развитием выраженных фиброзных изменений в легких, с наличием эмфиземы и бронхоэктазов при сохранении клинкорентгенологических проявлений активного туберкулезного процесса.

Посттуберкулезный цирроз представляет собой цирроз легочной ткани туберкулезной этиологии без признаков активности специфического процесса.

Таким образом, основным отличием цирротического туберкулеза от посттуберкулезного цирроза является сохранение активности туберкулезного процесса.

Решающим в установлении активности туберкулезных цирротических изменений является регистрация бактериовыделения.

Клиническая картина цирротического туберкулеза легких характеризуется периодами обострений с выраженной интоксикацией, кашлем, мокротой, нередко кровохарканьями. При этом вспышки могут быть обусловлены активацией микобактерий туберкулеза или неспецифической микрофлоры.

Кроме того, необходимо учитывать данные ретроанализа рентгенологических исследований, результаты бронхоскопического исследования и тест-терапии, а также лабораторные показатели.

Гематологические сдвиги у больных цирротическим туберкулезом легких наиболее выражены в периоды обострений процесса. Наблюдают изменения, свойственные наличию инфекционного воспаления (лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг влево, увеличение СОЭ).

При вспышке, обусловленной активацией микобактерии туберкулеза, отмечают моноцитоз, абсолютную лимфопению. Значительная интоксикация сопровождается эритропенией, снижением гемоглобина. Исключение составляют больные с декомпенсированным легочным сердцем, у которых вследствие тяжелой гипоксии развивается компенсаторный эритроцитоз.

Биохимические показатели крови у больных цирротическим туберкулезом легких характеризуют степень воспаления: повышается концентрация белков острой фазы (С-реактивного белка, гаптоглобина, церулоплазмينا и др.), отмечается диспротеинемия.

От 4 до 21 % больных цирротическим туберкулезом страдают амилоидонефрозом, который осложняет течение основного заболевания. Стойкое наличие белка в моче у больных цирротическим туберкулезом легких на фоне диспротеинемии позволяет заподозрить амилоидонефроз и провести дополнительные нефрологические обследования для подтверждения диагноза.

Исследование функции внешнего дыхания у больных цирротическим туберкулезом выявляет вентиляционные нарушения преимущественно рестриктивного типа со снижением дыхательных объемов. Наиболее значительные изменения функции внешнего дыхания определяют у больных 4-м и 5-м вариантами цирротического туберкулеза легких.

Электрокардиографические данные у больных ограниченным циркулярным туберкулезом могут свидетельствовать о дистрофии миокарда, особенно в периоды обострений заболевания.

Лобарные, двусторонние пневмосклерозы, плевропневмосклерозы, приводят к нарушениям гемодинамики в малом круге кровообращения и осложняются развитием легочного сердца. У этих больных на ЭКГ отмечаются признаки гипертрофии правого желудочка и легочной гипертензии.

Туберкулезный плеврит

Туберкулезный плеврит является вторичным ввиду того, что вызывающий плеврит исходный патологический процесс зачастую локализуется вне плевральных листков. Поскольку в условиях практической деятельности врача не всегда удается выявить первичный очаг туберкулезного поражения, а клиническая картина плеврита нередко является доминирующей, то туберкулезные плевриты по классификации выделены в отдельную форму туберкулеза. Чаще всего плевриты сочетаются с первичным туберкулезным комплексом — бронхоаденитом, диссеминированным, инфильтративным и очаговым туберкулезом легких. Реже плеврит встречается при системном поражении серозных оболочек, когда в воспалительный процесс постепенно вовлекаются плевра, брюшина и перикард. Наиболее часто это заболевание развивается у лиц молодого возраста.

По патогенезу выделяют три вида туберкулезного плеврита: аллергический, перифокальный и туберкулез плевры.

Аллергический плеврит возникает у больных с выраженной гиперергией. Как правило, характеризуется острым началом и высокой температурой тела до 38°C, которая держится в течение 10–15 дней. В этот период происходит быстрое накопление экссудата, сопровождаемое болью в боку, нарастающей одышкой и тахикардией. Однако эти явления имеют тенденцию к уменьшению и исчезновению в течение месяца. Эта форма плеврита возникает у больных с первичными формами ту-

беркулезного процесса. У таких больных повышена чувствительность к туберкулину. Со стороны гемограммы отмечается повышение СОЭ, часто выявляется эозинофилия. Экссудат носит серозный или серозно-геморрагический характер. При этом клеточный состав экссудата — лимфоцитарный или эозинофильный. В экссудате не обнаруживаются МБТ. Нередко при этой форме плеврита у больных наблюдаются и параспецифические реакции (фликтены, узловатая эритема, полиартрит), которые появляются одновременно с плевритом, но иногда и в более отдаленном периоде. Небольшое количество жидкости часто не требует дополнительных лечебных манипуляций и рассасывается самостоятельно, на фоне специфической ХТ и десенсибилизирующей терапии. По мере рассасывания экссудата отмечается нормализация состояния и самочувствия больных. При этом клинико-рентгенологическая картина длительное время сохраняет черты туберкулезного процесса.

Перифокальный (ограниченный) плеврит является следствием вовлечения в воспалительный процесс плевральных листков при наличии очагового, инфильтративного и кавернозного туберкулеза легких. Перифокальный плеврит характеризуется наличием субкортикального специфического легочного процесса, умеренно выраженной сенсibilизацией организма и местной гиперергии плевры. Характер экссудата чаще фибринозный или серозно-фибринозный. Благодаря значительному количеству белка в экссудате плеврит носит черты слипчивого, пластического процесса и для него не характерно накопление большого количества экссудата. Клинические проявления при этом характеризуются укорочением и притуплением перкуторного звука, иногда определяется шум трения плевры над зоной поражения. Рентгенологическое исследование выявляет утолщение плевральных листков в зоне специфического поражения легочной паренхимы. Количество аспирируемого экссудата, как правило, невелико. Течение таких плевритов торпидное и длительное, нередко с рецидивирующими проявлениями. В отдельных случаях эта форма плеврита может протекать с накоплением значительного количества экссудата, и тогда симптомы интоксикации (повышенная температура тела, слабость, потливость, тахикардия) регистри-

ругаются более длительно (до 4 недель и более). Количество экссудата в плевральной полости имеет тенденцию к накоплению. Клеточный состав выпота преимущественно лимфоцитарный. Микобактерии в экссудате выявляются достаточно редко. После резорбции экссудата часто остаются выраженные плевральные наложения и сращения, ограничивающие подвижность грудной клетки и сопровождающиеся болевым синдромом на стороне поражения. Выраженные остаточные изменения в плевральной полости могут приводить к уменьшению объема грудной клетки на стороне поражения, сужению межреберных промежутков, западению над- и подключичных ямок. Рентгенологически нередко удается выявить патологические специфические изменения в легочной ткани после полного удаления или рассасывания экссудата, который затрудняет оценку состояния легочной паренхимы.

Эта форма плеврита при недостаточном проведении специфического химиотерапевтического лечения у 50 % больных способна давать развитие обострений туберкулезного процесса.

Туберкулез плевры характеризуется множественной диссеминацией мелких очагов на плевре или наличием крупных единичных очагов с казеозным некрозом в центре с выраженными альтеративными реакциями. Все эти проявления постморфологического характера на плевре сопровождаются выраженной воспалительной реакцией с формированием экссудата, что обуславливает накопление выпота. В зависимости от источника обсеменения (прорыв очагов или каверны в плевральную полость), экссудат в плевральной полости может носить лимфоцитарный или нейтрофильный характер. Необходимо отметить, что при относительно ограниченном казеозном некрозе экссудат становится серозно-гнойным. В зависимости от частоты аспирационных манипуляций, своевременности и методов санирования плевральной полости антисептическими растворами, все же иногда удается добиться формирования серозного или геморрагического состава экссудата. Кроме этого, необходимо создание вакуума в плевральной полости. В плевральном выпоте у таких больных нередко обнаруживаются микобактерии туберкулеза как бактериоскопически, так и бактериологическим

методом. Клиническое течение туберкулеза плевры во многом зависит от количества и состава экссудата, а также проведения комплексных мероприятий по лечению таких больных с обязательным применением противотуберкулезных препаратов. Симптомы туберкулезной интоксикации (слабость, повышение температуры тела, кашель, изменения со стороны гемограммы: высокая СОЭ, лейкоцитоз, сдвиг нейтрофилов влево) уменьшаются или ликвидируются в процессе лечения уже через 3 месяца. По достижении облитерации плевральной полости и прекращении накопления выпота на плевре остаются выраженные изменения за счет фибринозных напластований.

Принципы и методы лечения больных туберкулезом легких

Современная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу характеризуется высокой степенью напряженности: продолжается рост заболеваемости и смертности от туберкулеза; наблюдается ускоренный темп роста инфицированности и заболеваемости детей и подростков. Клиническая структура туберкулеза характеризуется нарастанием удельного веса больных острыми прогрессирующими процессами с бактериовыделением. В этих условиях дальнейшее совершенствование методов лечения больных и его организационных форм являются первоочередными задачами фтизиатрии.

В комплексной терапии больных туберкулезом важнейшим звеном является антимикробное лечение, подавление жизнеспособности микобактерии туберкулеза. Более чем пятидесятилетний период противотуберкулезной терапии выявил две основные особенности:

- 1) длительность и непрерывность лечения химиопрепаратами,
- 2) комбинированное применение этих препаратов.

Назначение комбинаций химиопрепаратов определяется приказом МЗ РФ от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», согласно которому выделяются следующие стандартные режимы химиотерапии.

Первый (I) режим химиотерапии назначают впервые выявленным больным с бактериовыделением и/или распространенным либо осложненным поражением различных органов.

Второй А (IIa) режим химиотерапии назначают при повторном курсе химиотерапии после перерыва в лечении или по поводу рецидива при невысоком риске лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.

Второй Б (IIб) режим химиотерапии назначают больным с высоким риском лекарственной устойчивости микобактерий до получения результатов микробиологического исследования.

Третий (III) режим химиотерапии назначают впервые выявленным больным без бактериовыделения, с малыми (ограниченными) и неосложненными формами туберкулеза.

Четвертый (IV) режим химиотерапии назначают больным с выделением микобактерий, устойчивых к изониазиду и рифампицину одновременно.

К основным противотуберкулезным препаратам относятся:

- а) препараты первого (основного) ряда — изониазид, рифампицин, стрептомицин, пиперазид, этамбутол,
- б) препараты второго (резервного) ряда — этионамид, протионамид, канамицин, амикацин, капреомицин, циклосерин, ПАСК, фторхинолоны (ципрофлоксацин, ломефлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин).

В процессе антибактериальной терапии достаточно часто возникает их побочное действие в виде токсических или аллергических реакций. Для устранения их рекомендуется одновременное назначение корригирующих средств — витаминов группы В, аскорбиновой кислоты, гепатопротекторов, антигистаминных препаратов, иногда и кортикостероидов укороченными курсами, а также использование интермиттирующего метода: через день или 4 дня подряд с последующим трехдневным перерывом и т. д.

Одним из основных принципов лечения туберкулеза является комплексность — сочетание этиотропной, патогенетической, симптомати-

ческой терапии, а также коллапсотерапии и хирургического лечения. Важное значение в комплексной терапии имеют мероприятия, направленные на патогенетические механизмы, участвующие и поддерживающие туберкулезный процесс. Это дезинтоксикация (реамберин), коррекция иммунного статуса (циклоферон, полиоксидоний), антиоксидантная терапия (аскорбиновая кислота, токоферол, тиосульфат натрия и др.), симптоматическая терапия.

В лечебной практике больных туберкулезом легких достаточно широко используются методы коллапсотерапии — пневмоперитонеум и искусственный пневмоторакс. В лечебном механизме этих методов следует прежде всего отметить рефлекторное воздействие на функциональное состояние, создание относительного покоя пораженного легкого, происходит сокращение мышечных элементов сосудов и бронхов, замедление лимфо- и кровообращения. Эти изменения создают благоприятные условия для репаративных процессов, способствуют уменьшению интоксикации.

Важное место занимает хирургические методы лечения, и применяются они достаточно широко и эффективно. В зависимости от особенностей патологического процесса в легких и характера предпринимаемых вмешательств их можно разделить на 3 группы:

- 1) радикальные операции — резекции;
- 2) паллиативные — прямые вмешательства на кавернах, дренирующих бронхах;
- 3) восстановительные операции — ликвидация последствий и осложнений основного поражения.

Эффективность хирургического лечения в зависимости от видов вмешательства находится в пределах 82,6–98,4%.

При определении показаний к хирургическому лечению нужно четко установить период болезни и условия, определяющие ту грань, за которой болезнь принимает необратимый характер и переходит в хроническое прогрессирующее поражение.

Клиническое излечение туберкулеза легких подразумевает совокупность признаков, указывающих на ликвидацию активного процесса,

определяемых клиническими, рентгенологическими, бактериологическими, лабораторными и функциональными методами исследований, выявляемых в динамике наблюдения:

1. Отсутствие клинических признаков туберкулезной интоксикации.
2. Нормализация гемограммы и СОЭ.
3. Исчезновение локальных признаков активного туберкулеза, определяемых клиническими и рентгенологическими методами.
4. Стойкое абацилирование.
5. Восстановление трудоспособности с учетом остаточных патоморфологических изменений и функциональных нарушений.

Бесследное исчезновение всех туберкулезных изменений отмечается лишь у 4–6 % больных.

Таким образом, при своевременном выявлении больных туберкулезом и правильно организованном комплексном лечении туберкулез излечим.

Иммунотропная терапия туберкулеза

Особенности иммунного ответа при туберкулезе

Иммунные дисфункции сопровождают различные патологические состояния. В ряде случаев они оказываются основным звеном патогенеза заболеваний. Это относится также к хроническим формам заболеваний, при которых ведущим оказывается инфекционный синдром.

В настоящее время большинство исследователей связывают туберкулезный процесс с эндогенной реактивацией микобактерий, при этом большая роль отводится факторам, вызывающим снижение резистентности.

Микобактерии туберкулеза, попадая в альвеолы, способны размножаться и преодолевать местный иммунитет, в первую очередь — альвеолярные макрофаги. Проникая внутрь этих клеток, они блокируют

образование фаголизосом, приводя к незавершенному фагоцитозу. После лизиса инфицированных макрофагов микобактерии инфицируют новые отделы легкого, что сопровождается постоянной активацией мононуклеарных фагоцитов с продукцией большого количества провоспалительных цитокинов, хемокинов с привлечением в легкие лимфоцитов, что приводит к формированию классической туберкулезной гранулемы.

Активация микобактериальными антигенами CD4⁺-лимфоцитов приводит к продукции ими цитокинов, среди которых наибольшее значение имеет интерферон-гамма (ИФН-гамма), под действием которого начинается интенсивная продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ2, ФНО-альфа) и активированных кислородных метаболитов (АКМ) активированными макрофагами. Все вышеперечисленное способствует развитию воспалительного процесса, ведущего к гибели микобактерии.

В развитии туберкулезного воспаления большая роль принадлежит иммунологическим процессам, и данное заболевание, по мнению Б. В. Пинегина (2004), является классическим примером иммунного воспаления. Иммунологический дисбаланс выявляется у 98 % больных туберкулезом легких, именно иммунный статус формирует клинико-морфологическую особенность туберкулеза (Гергерт В. Я., 1995). Клинически туберкулез у лиц с иммунодефицитом плохо поддается лечению. В связи с этим, как считает В. А. Стаханов (2006), особое значение в комплексной терапии туберкулеза имеет использование иммунотропных препаратов с целью нормализации измененных иммунологических параметров. Возможности иммунотропных препаратов целесообразно использовать при инфильтративном и диссеминированном туберкулезе легких, поскольку в условиях постоянно меняющихся свойств возбудителя (генотип, вирулентность, устойчивость к противотуберкулезным препаратам) наблюдается длительное, склонное к осложнениям и рецидивам течение этих форм туберкулеза. Развивается вторичное иммунодефицитное состояние, которое требует коррекции иммунотропными препаратами.

Основное действие иммуностропных препаратов должно быть сосредоточено на усилении бактерицидной активности макрофагов Т-хелперами типа Th1, продуцирующими гамма-интерферон и ИЛ-2 (Греймер М. С., 1998; Иванова Л. А., 1995).

Одной из главных причин неблагоприятного течения туберкулеза легких является неконтролируемая продукция провоспалительных цитокинов, с действием которых связывают прогрессирование специфического процесса, развитие бактериально-токсического шока.

Генетические дефекты выработки Th1 цитокинов (гамма-интерферон, интерлейкин-12, интерлейкин-2) обеспечивают снижение устойчивости к туберкулезной палочке, которая снижает чувствительность макрофагов к гамма-интерферону, ослабляет HLA-зависимое представление антигенов и пролиферацию Т-лимфоцитов, что отражается на характере и силе иммунного ответа, определяя особенности иммунного спектра туберкулезной инфекции.

Отрицательное действие на иммунный ответ больных туберкулезом легких оказывает полихимиотерапия. Если туберкулоостатическая терапия неэффективна, то у больных с прогрессирующим течением туберкулеза имевшиеся нарушения усугубляются.

Включение в терапию больных туберкулезом иммуностропных средств нормализует нарушения в системе иммунитета, способствует более быстрой регрессии туберкулезного процесса, ускорению ликвидации интоксикационного синдрома, повышению частоты рассасываемости инфильтративных изменений и закрытию деструкции легочной ткани (Васильев А. В., 1986; Кноринг Б. Е., 1996; Стаханов В. А., 2000; Костенко Е. В., 2005).

В исследованиях, проведенных И. Я. Сахаровой, Ю. Н. Милочкиной (2005), показана взаимосвязь определенных параметров иммунитета и биологических свойств микобактерий при туберкулезе легких. Повышение жизнеспособности микобактерий и нарастание их лекарственной устойчивости сочетается со снижением пролиферативной активности лимфоцитов, угнетением продукции ИЛ-2, указывая на снижение активности Th1 типа, а также на усиление синтеза противоту-

беркулезных антител при уменьшении концентрации ЦИК. Установлена особая роль ИЛ-2 в формировании иммунитета организма при туберкулезе, подтверждая прямую корреляционную связь ($r=0,41$) продукции ИЛ-2 при индукции ФГА с динамикой специфического процесса. Жизнеспособность возбудителя и лекарственная устойчивость сочетаются друг с другом ($r=0,62$). Лекарственная устойчивость микобактерий затрагивает широкий спектр количественных параметров иммунитета, показано снижение количества Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов, В-лимфоцитов. Для разной степени жизнеспособности микобактерий выявлены различия при изучении уровней миелопероксидазы и лактоферрина в сыворотке крови. При высокой жизнеспособности возбудителя уровень указанных показателей снижается (Ариэль Б. М., 2003; Вишневецкий Б. И., 2003). В. В. Новицкий с соавт. (2005) указывает на то, что при туберкулезе легких отмечается значительное снижение спонтанной, индуцированной различными митогенами, стимулированной продукции ФНО-альфа и ИЛ-2 на фоне одновременного увеличения спонтанной и индуцированной выработки как интерферона-альфа, так и интерферона-гамма (Кноринг Б. Е., 1998; Мишин В. Ю. с соавт., 1995, 2000); об этом говорит и Б. М. Малиев с соавт. (2005), считая, что снижение уровня продукции интерферонов приводит к нарушению их регулирующего влияния на механизмы локальной защиты легких.

По мнению В. А. Краснова с соавт. и Л. А. Скворцовой с соавт. (2005), положительные эффекты применения рекомбинантных цитокинов в терапии туберкулеза могут быть прямо связаны с усилением микробцидного действия активированных кислородных метаболитов.

Применение цитокинов в качестве иммунокорректирующих средств в комплексном лечении туберкулеза не всегда давало положительные результаты (Мишин В. Ю. с соавт., 2000). Известно применение амиксина и полиоксидония в качестве средства комплексной терапии туберкулеза, но следует отметить, что недостаточно изучено его влияние на состояние печени, пораженной в результате интоксикационной нагрузки, приводящей к нарушению печеночного метаболизма, вызывая клинически значимые синдромы нарушения печени.

Циклоферон — представитель группы индукторов интерферонов

Общая характеристика индукторов интерферонов

Индукторы интерферонов представляют собой пестрое семейство высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений. Обладая теми же иммуномодулирующими свойствами, что и интерфероны, индукторы стимулируют пролиферацию, дифференцировку клеток костного мозга, используя механизмы естественного (врожденного) и адаптивного иммунитета (Ершов Ф. И., 2008). Индукторы интерферонов можно рассматривать как самостоятельный класс гетерогенных природных и синтетических соединений, способных включать систему интерферона, вызывая в клетках организма синтез собственных (эндогенных) интерферонов (Григорян С. С., 2008).

Таблица 1

Классификация индукторов интерферона (Ершов Ф. И., Романцов М. Г., Коваленко А. Л., Петров А. Ю.)

Химическая природа	Препарат (коммерческое название)
А. СИНТЕТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ОСНОВНОЙ ИНТЕРФЕРОНИНДУКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ	
Низкомолекулярные: Флуореноны Акриданоны Олигопептиды Производное индола	Амиксин Циклоферон Аллокин Имиквимод (альдара)
Полимеры (дс-РНК)	Полудан Полигуацил
Б. ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ С ОСНОВНОЙ ИНТЕРФЕРОНИНДУКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ	
Полифенолы	Кагоцел Мегосин Саврац Рагосин Гозалидон

Химическая природа	Препарат (коммерческое название)
Полимеры (дс-РНК)	Ридостин Ларифан
В. ИММУНОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ С ВТОРИЧНОЙ ИНТЕРФЕРОНИНДУКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ	
Т-миметики	Тимоген Тактивин Изопринозин (гропринозин) Иммунофан
Иммуномодуляторы бактериального происхождения — эубиотики	Лактобактерин Биоспорин
Вакциноподобные препараты	Бронхомунал Рибомунил ИРС-19 Урваксом
Липополисахариды	Пирогенал Продигиозан
Производные нуклеиновых кислот	Натрия нуклеинат
Препараты пурина и пиримидина	Метилурацил Пентоксил
Производные бензимидазола Производные индола	Дибазол Арбидол
Растительные иммунокорректоры	Родиола розовая Гексал (экстракт эхинацеи)
Г. ПРЕПАРАТЫ ДРУГИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП С ВТОРИЧНОЙ ИНТЕРФЕРОНИНДУКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ	
Метилксантины	Теofilлин Эуфиллин Дипиридамол (курантил) Кофеин
Производные изохинолина	Папаверин Ношпа
Производные бензофурана	Кордарон
Производные хромена	Интеркордин
Производные флавоноидов и аминокислот	Протефлазид

Из индукторов интерферона с основной интерферониндуцирующей активностью лишь единичные оказались пригодными для клинического применения. Среди низкомолекулярных синтетических препаратов это — циклоферон и амиксин; из полимеров — полудан; из производных госсипола — кагоцел; из производных РНК — ларифан и ридостин. При индукции интерферона образуется смесь $\alpha\beta$ и/или $\alpha\beta\gamma$ -эндогенных интерферонов, что зависит от химической структуры индуктора. В зависимости от времени продукции интерферона в крови различают индукторы раннего (4–8 ч) и позднего (18–24 ч) типа.

Индукторы интерферона с основной интерферониндуцирующей активностью

К ранним индукторам интерферона 1-го типа можно отнести циклоферон (меглумина акридонат) (пик продукции эндогенного интерферона после введения препарата приходится на 8 ч), ридостин (пик продукции интерферона на 4 ч). К поздним индукторам 1-го типа следует также отнести ридостин (второй пик продукции у него приходится на 48 ч), кагоцел (пик продукции эндогенного интерферона сохраняется в интервале 48–72 ч), амиксин (пик продукции интерферона находится на 18ч после введения препарата), изопринозин (имеет 2 пика продукции эндогенного интерферона — на 24 ч и на 96 ч от момента введения препарата.)

К индукторам смешанного типа относятся: изопринозин — на 24 ч после его введения образуется α -ИФН (1-й тип интерферона), на 96 ч после введения препарата синтезируется γ -ИФН; циклоферон — на 4 ч после введения препарата при дозе 500 мг в организме синтезируется γ -ИФН (т. е. 2-й тип интерферона), на 8 ч при дозе 250 мг — α -ИФН.

Роль интерферонов 1-го типа в защите организма заключается в том, что ИФН- $\alpha\beta$ (1-го типа) осуществляет контроль развития широко спектра вирусных инфекций за счет ингибирования любой стадии вирусного цикла: проникновения вируса в клетку, транскрипции, созревания, сборки, высвобождения вирусных частиц из клетки.

Противовирусную защиту обеспечивают РКР (протеинкиназа R), осуществляя контроль над транскрипцией и трансляцией (за счет ак-

тивации дсРНК-зависимой протеинкиназы). 2,5-ОАС (олигоденилат-синтетаза) расщепляет РНК за счет активации ОАС и РНКазы. Мх-белки препятствуют росту РНК-вирусов, ингибируют транскрипцию вирусных белков за счет блокировки активности РНК зависимой РНК-полимеразы (О. И. Киселев, 2005; С. А. Кетлинский с соавт., 2008.)

Необходимо подчеркнуть, что кинетика накопления интерферона в сыворотке крови имеет значение для выбора тактики назначения индукторов интерферона, а стратегию применения препаратов определяет накопление интерферона в различных органах. Все индукторы интерферона вызывают его образование в печени; в ответ на введение РНК интерферон синтезируется в мышцах; в ответ на индукцию амиксином, циклофероном, ларифаном интерферон синтезируется в мозговой ткани.

При индукции интерферона синтезируются два его типа, которые обладают видотканевой специфичностью. Продукция ИФН закодирована в генетическом аппарате клетки. Интерферонообразование регулируется 21 парой хромосом. Ген для ИФН- α расположен в 9-й хромосоме, а для ИФН- γ — в 11-й хромосоме. Интерферогенез складывается из нескольких этапов (индукция, продукция, действие, эффекты) и представляет своеобразную цепную реакцию в ответ на сигнал тревоги (различные заболевания) (Ершов Ф. И., 1997).

При встрече организма с инфекцией именно продукция интерферона (растворимого фактора, вырабатываемого вирус-инфицированными клетками, способного индуцировать антивирусный ответ в неинфицированных клетках) является наиболее быстрой ответной реакцией на заражение. Интерферон формирует защитный барьер на пути вирусов намного раньше специфических защитных реакций иммунитета, стимулируя клеточную резистентность, делая клетки непригодными для размножения вирусов.

Продукция и секреция цитокинов (ИНФ- α/β , ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6,8) относится к ранним событиям, сопутствующим взаимодействию микроорганизмов с макрофагами. Этот неспецифический ответ на инфекцию важен по нескольким причинам: он развивается очень быстро,

поскольку не связан с необходимостью накопления клона клеток, отвечающих на конкретный антиген; вместе с тем ранний цитокиновый ответ влияет на последующий специфический иммунный ответ.

Интерферон активирует макрофаги и ЕК-клетки, которые затем синтезируют гамма-интерферон, ИЛ-1, 2, 4, 6, ФНО, в результате макрофаги и ЕК-клетки приобретают способность лизировать вирус-инфицированные клетки.

Антивирусные свойства в большей степени выражены у ИФН- α/β , в то время как иммунорегуляторные и антипролиферативные — у ИФН- γ . Иммуномодулирующее действие ИФН реализуется через усиление экспрессии поверхностных антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов, повышает эффективность иммунного распознавания измененных клеток. Активирует эффекторные клетки, экспрессию IgG-FcR, более того, ИФН- γ является незаменимым фактором дифференцировки В-клеток. ИФН- γ резко усиливает эффекторные функции макрофагов, их антимикробную и противоопухолевую активность за счет повышения продукции супероксидных и нитроксидных радикалов. Кроме того, усиление иммунного фагоцитоза и антиопосредованной цитотоксичности макрофагов под влиянием ИФН- γ связано с усилением экспрессии Fc γ -рецепторов IgG. Очевидно, что участие ИФН-системы в поддержании гомеостаза обусловлено антигенами, подключающими эту систему к активной функциональной деятельности.

ИФН-гамма является специализированным индуктором активации макрофагов, продуцентами этой молекулы являются активированные Т-лимфоциты (Th1) и естественные киллеры (ЕК=НК-клетки). ИФН-гамма индуцирует и стимулирует продукцию провоспалительных монокинов (ФНО, ИЛ-1, 6), экспрессию на мембранах макрофагов антигенов МНС 11; ИФН-гамма резко усиливает антимикробную и противовоспалительную активность за счет повышения продукции клетками супероксидных радикалов.

Для полного функционирования цитокиновой системы необходимы повышение уровня цитокина в ответ на инфекцию и экспрессия нормаль-

ного количества рецепторов к ним на клетках. Изменение рецепторов после их связывания с цитокином заключается в интернализации комплексов цитокин—рецептор внутри клетки. На поверхности клеток рецептор появляется заново, постепенно синтезируясь в течение 24–36 часов (время появления рецепторов ИФН- α). В этот период клетки остаются анергичными к последующим дозам цитокина, этим объясняется эффективность прерывистых доз препаратов интерферона и их индукторов (три раза в неделю).

Пик продукции цитокинов после стимуляции макрофагов наблюдается через 1–2, 6, 18–48 часов, а пик продукции ИФН- γ наступает через 20 часов после первого выхода цитокина из клетки, этот пик наблюдается совместно с TNF- α и β ; максимум продукции ИЛ-4 выражен через 24–48 часов с момента активации клеток, при этом ИЛ-4 рассматривается как цитокин, ограничивающий иммунновоспалительные реакции и снижающий ответ организма на инфекцию, угнетая при этом экспрессию ИФН-гамма.

После стимуляции ИФН- α через 6 часов для выполнения своих функций ЕК-ЛФ (активность которых регулируется ИЛ-1, 4, 2) продуцируют ИФН- γ , в результате чего происходит лизис инфицированных клеток. По мнению Azzoni E., Maune B., интерферон α/β и γ является стимулятором функций ЕК-НК-клеток. Параллельно с выработкой цитокина на клетках, чувствительных к их влиянию, экспрессируются рецепторы к цитокинам, появляются они либо вначале, либо на пике продукции цитокина.

Интерес к событиям, развивающимся в клетке после взаимодействия с цитокином (ИФН), обусловлен влиянием последнего на геном клеток. Функции клеток и передачу сигналов в ядро регулируют и осуществляют три системы: Ca-PP1 — кальций-мобилизирующая полифосфоинозитидная сигнальная система, которая находится в функциональном единстве с тирозинкиназной системой, воспринимающей сигналы цитокинов. Аденилатциклазная система тормозит пролиферацию и индуцирует дифференцировку клеток, находясь в реципрокных взаимоотношениях с Ca-PP1 и тирозинкиназной системой.

При антигенной стимуляции клеток трансдукция сигнала с активированного рецептора на генетический аппарат осуществляется с помощью внутриклеточных регуляторных систем, компоненты которых (белки мембран, ферментов, хроматина) связываются с чувствительными к ним последовательностями ДНК. После связывания цитокина (ИФН) с поверхностными клеточными мембранными рецепторами происходит активация ферментов протеинкиназы-С (ПКС), тирозинкиназы, ц-АМФ зависимой протеинкиназы, серин-тиронинкиназы. ИФН- α/β активирует tyk-2 и jak-1 -киназы. ИФН- γ активирует jak-1 и 2 -киназы, далее активируются транскрипционные факторы (NF- κB , AP-1, G-белки; факторы транскрипции), перемещаясь в ядро клетки, связывая гены раннего ответа.

Первый ответ клеток на цитокин — это быстрая индукция генов раннего ответа («immediatly early» генов), в число которых входит и ген ИФН- γ . Стимуляция экспрессии этих генов важна для выхода клеток из G_0 -стадии и перехода в G_1 -стадию и дальнейшей прогрессии клеточного цикла. Их индукция происходит после активации рецепторов роста на клеточной мембране и активации протеин-киназной системы. Гены раннего ответа являются ключевыми регуляторами клеточной пролиферации и дифференцировки, кодируют белки, регулирующие репликацию ДНК.

Установлено, что процесс дифференцировки клеток сопровождается снижением продукции ряда цитокинов — ИЛ-3, 4; ИФН- α/β , а цитокины (ФНО, ИФН- γ) негативного контроля, вызывающие также дифференцировку клеток, ведут к апоптозу всех типов клеток.

Таким образом, цитокины влияют на пролиферацию, дифференцировку, функции, апоптоз и трансформацию клеток; могут передавать сигнал не только через системы внутриклеточной сигнальной трансдукции, но и напрямую в геном клетки, взаимодействуя с ДНК.

Нарушения в системе цитокинов приводят к сдвигам кооперативных взаимодействий иммунокомпетентных клеток и нарушению иммунного гомеостаза.

Интерлейкин-12, относящийся к провоспалительным цитокинам, является ключевым для усиления клеточно опосредованного иммун-

ного ответа и инициации эффективной противoinфекционной защиты против вирусов, бактерий, простейших. В присутствии ИЛ-4 CD4^+ -лимфоциты дифференцируются в хелперы Th2, которые начинают продуцировать и секретировать ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, TNF и запускают гуморальный иммунный ответ, т.е. синтез специфических антител — иммуноглобулинов. Воспалительные Th1-лимфоциты нужны для борьбы с внутриклеточными паразитами, а Th2 хелперы нужны для элективной защиты против внеклеточных паразитов. В присутствии интерлейкина-12 и интерферона-гамма CD4^+ -лимфоциты дифференцируются в воспалительные Th1-клетки, начинают продуцировать и секретировать ИЛ-2, интерферон-гамма, TNF и определяют клеточный характер иммунного ответа.

Характер течения и исход многих инфекций зависит от способности возбудителя, его компонентов и продуктов индуцировать синтез ИЛ-12. Селективная ингибция синтеза ИЛ-12, даже при сохранении продукции других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, TNF), позволяет возбудителям длительно персистировать в организме хозяина. Неконтролируемый синтез ИЛ-12 может вызвать чрезмерную активацию клеточно-опосредованного иммунного ответа с развитием аутоиммунной патологии. Физиологическим ингибитором синтеза ИЛ-12 является ИЛ-10 — типичный противовоспалительный цитокин, ингибирующий продукцию ИФН-гамма.

Введение в организм индукторов интерферона (эндогенная интерферонизация) имеет определенные преимущества перед введением экзогенных интерферонов. При использовании индукторов синтезируется собственный интерферон, который, в отличие от рекомбинантных интерферонов, не обладает антигенностью; при длительном введении препаратов интерферона возникает ряд известных побочных эффектов.

Изучение эффективности индукторов интерферона при различных экспериментальных вирусных инфекциях выявило спектр фармакологической активности этих препаратов и показало их полифункциональность (широкий диапазон антивирусной активности (этиотропный эф-

фект), выраженное иммуномодулирующее и противовоспалительное действие), активность индукторов совпадает с активностью интерферонов, прекрасно сочетаясь не только с интерферонами, но и с другими лекарственными средствами. При таком комбинированном применении наблюдается аддитивный или даже синергидный и/или потенцирующий эффект индуктора интерферона.

Синтез эндогенного интерферона при использовании индукторов интерферона сбалансирован и контролируется механизмами, надежно обеспечивающими защиту организма от избытка интерферонов. Однократное их введение обеспечивает относительно длительную циркуляцию интерферона на терапевтическом уровне, тогда как для достижения подобных концентраций при применении экзогенных интерферонов требуется многократное введение значительных доз, что удорожает интерферонотерапию, особенно при длительном применении (онкологические заболевания, вирусные гепатиты и другие). При использовании индукторов интерферона необходимо помнить о возможности развития гипореактивности, в течение этой фазы повторное введение того же самого индуктора не вызывает ответной продукции интерферона, ибо она подавлена, что делает последующее введение препарата нецелесообразным. Длительность этой фазы зависит от используемого индуктора, гипореактивность преодолевается сменой индуктора или использованием прерывистого курса приема препарата. Как правило, при назначении индукторов интерферона не возникает серьезных побочных эффектов, требующих их отмены.

Как же работают индукторы интерферонов?

Синтез ИФН 1-го типа осуществляется через Toll-рецепторы в дендритных клетках (ранняя активация ИФН в пораженных тканях имеет принципиальное значение для быстрой эрадикации инфекции). Индуцируют синтез ИФН-альфа/бета/гамма. Индукторы интерферона различаются по способности «включать» синтез ИФН в различных органах, что определяет тактику их применения при патологических состояниях. Индукторы интерферона вызывают образование ряда ци-

токинов, что дает основание считать их биорегуляторами цитокиновой сети, ингибируют репликацию и размножение вирусов.

Недостатки препаратов из группы первичных индукторов интерферонов (необходимо обращать внимание на инструкцию по медицинскому применению препаратов, раздел «побочное действие»)

Относительная высокая токсичность амиксина. Необходимо учитывать возможность развития гипореактивности, обусловленной механизмами продукции ИФН. Длительность гипореактивности зависит от ИФН. Преодолевается гипореактивность сменой индуктора и/или применением прерывистого курса. Серьезных побочных явлений при применении индукторов интерферонов как правило не возникает. Может наблюдаться повышение температуры, ломота в суставах, диспептические расстройства, понижение артериального давления, изменение картины крови, повышение активности трансфераз — отмены препаратов не требуется.

Циклоферон — ранний индуктор интерферонов 1-го и 2-го типов

Одним из наиболее эффективных и перспективных низкомолекулярных индукторов интерферона несомненно является **циклоферон (меглумина акридонат, метилглукамина акридонат)**, обладающий целым рядом фармакологических свойств (низкой токсичностью, отсутствием метаболического расщепления в печени, аллергенного, мутагенного и эмбриотоксического действия на организм и кумулирования в организме), которые позволили ему быстро завоевать достойное место в ряду наиболее значимых лекарственных препаратов.

Циклоферон подавляет размножение вирусов гриппа А и В, герпеса простого 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), цитомегаловируса (ЦМВ), гепатитов В и С (ВГВ, ВГС), иммунодефицита человека (ВИЧ), клещевого энцефалита, папилломы в клеточных культурах и увеличивает «выживаемость» и среднюю продолжительность жизни экспериментальных животных при летальной вирусной инфекции. Противовирусное

действие препарата связано с выработкой эндогенного интерферона и прямым воздействием на репликацию вируса. Противовирусная активность характерна для α - и β -интерферона, повышение уровня которых обеспечивает широкий спектр профилактического и лечебного действия циклоферона при различных вирусных инфекциях, успешно предупреждая их рецидивы. Прямое действие препарата нарушает репликацию вируса, блокирует инкорпорацию вирусных ДНК или РНК в капсиды, увеличивает количество дефектных вирусных частиц, снижает вирус-индуцированный синтез белков в клетках.

Способностью индуцировать интерферон под действием циклоферона обладают исключительно иммунокомпетентные клетки организма: моноциты, макрофаги, лимфоциты и купферовские клетки печени. Циклоферон индуцирует IFN в селезенке, легких и скелетных мышцах.

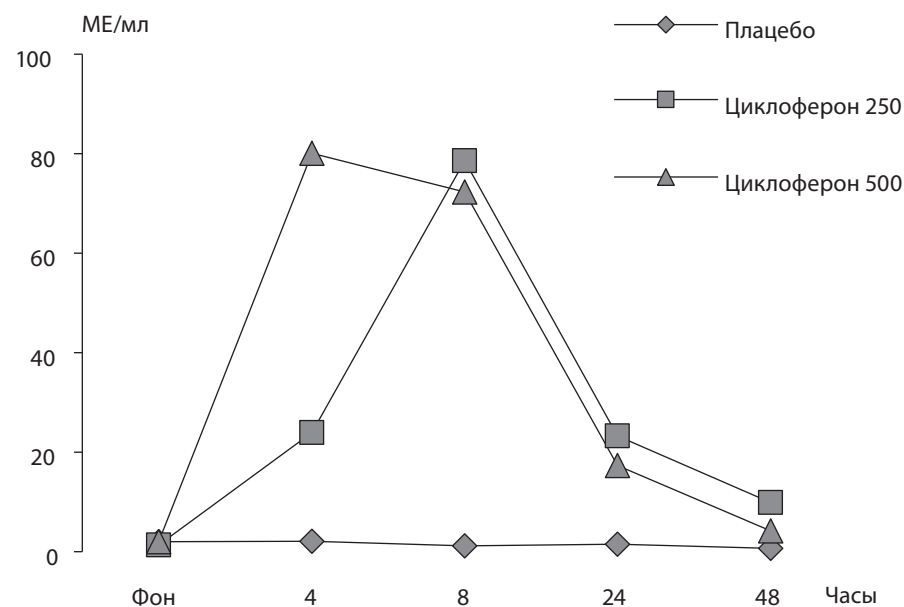


Рис. 1. Продукция α -интерферона у добровольцев, получавших циклоферон

Препарат преодолевает гематоэнцефалический барьер, о чем свидетельствует обнаружение IFN в мозге, а умеренные титры IFN обнаруживаются и в кишечнике.

Циклоферон начинает индуцировать ранний IFN через 4–8 часов, пик достигается на 8 часах, постепенно снижаясь к 24 часам (от момента введения препарата) и полностью исчезает после 48 ч (рис. 1–2).

В тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, интерферон, индуцирующийся под влиянием циклоферона, сохраняется в течение 72 часов, активность интерферона в плазме или сыворотке крови человека тесно связана с концентрацией циклоферона.

При введении максимально допустимой дозы лекарственной формы препарата максимум его концентрации в плазме достигается к 2–3 часам, постепенно снижается к 8 часам, и к 24 часам препарат обнару-

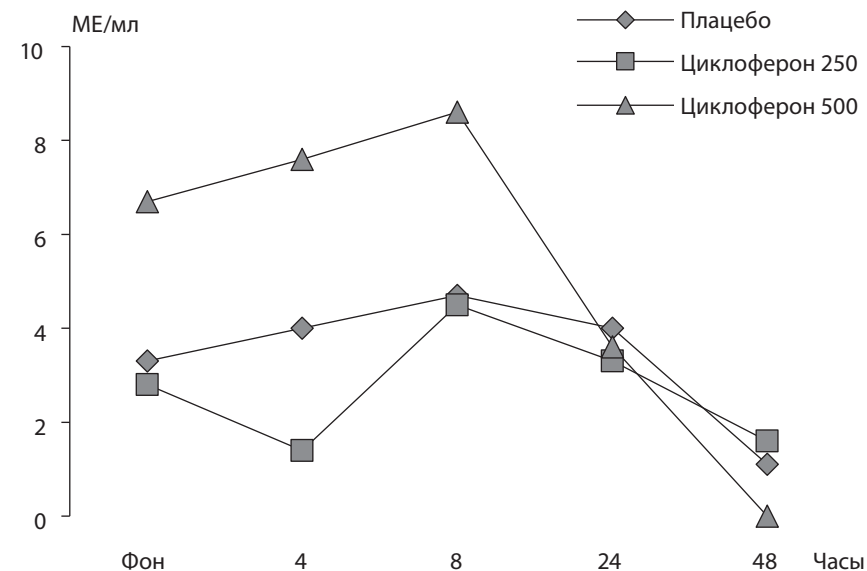


Рис. 2. Продукция γ -интерферона у добровольцев, получавших циклоферон

живается в следовых количествах, свидетельствуя об отсутствии кумулятивного эффекта в организме. Содержание препарата в моче коррелирует с результатами по его содержанию в плазме крови. По мере уменьшения его содержания в крови концентрация в моче увеличивается, свидетельствуя о его выведении через почки.

В результате многочисленных биофармацевтических и клинических исследований установлено, что циклоферон обладает выраженной иммуномодулирующей активностью.

Препарат воздействует на иммунный статус организма, нормализуя выработку интерферона как при иммунодефицитном, так и при аутоиммунном состояниях. Именно поэтому препарат включен в стандарт лечения состояний, сопровождающихся развитием вторичного иммунодефицита. Его иммунорегуляторные свойства опосредуются через активацию γ -интерферона. При повышении его выработки циклоферон способствует восстановлению Т-клеточного звена иммунитета: нормализует уровни субпопуляций CD3⁺, CD4⁺, а также количество CD16⁺ (естественных киллеров), CD8⁺, CD72⁺ (Т-лимфоцитов). Курсовое применение циклоферона достаточно эффективно у больных при хронических и рецидивирующих вирусных и бактериальных инфекциях, а также у больных с вторичным иммунодефицитным состоянием, ассоциированным с вирусами герпеса, цитомегаловируса, вирусами гепатита.

Циклоферон корригирует синтез иммуноглобулинов, приводит к повышению биосинтеза высокоавидных, т.е. функционально полноценных антител, способствующих более эффективной терапии. Препарат является индуктором цитокинов, активирует клеточный и гуморальный иммунный ответ (Th1/Th2). Усиливает функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, активирует фагоцитоз, повышает генерацию активных форм кислорода фагоцитирующими клетками.

Противовоспалительное действие циклоферона обусловлено дозозависимым ингибирующим влиянием на синтез провоспалительных цитокинов (IL-1- β , IL-8 и TNF- α), а также индуцированием мононуклеарами продукции противовоспалительного цитокина (IL-10 и/или TGF- β). Кроме этого, циклоферон восстанавливает клеточную чув-

ствительность к иммунокорректорам (интерферонам, индукторам интерферона и иммуномодуляторам).

При действии различных вирусных агентов и циклоферона индуцируется целый каскад сигналов, которые задействуют «цитокиновую сеть» организма. Функционирование иммунной системы строится на балансе лимфоцитов (Th1 и Th2) и на равноценной продукции соответствующих регуляторных цитокинов. Одним из важных направлений формирования полноценного иммунного ответа является регуляция синтеза IFN- γ . Продукция IFN- γ Th1 и ЕК осуществляется благодаря стимуляции так называемыми IFN- γ -индуцирующими цитокинами, такими как IL-12, IL-2 и ФНО- α . Кроме того, IL-18, являясь потенциальным индуктором синтеза IFN- γ , выступает в роли синергиста IL-12, и оба этих цитокина лидируют в быстрой активации моноцит/макрофагальной системы посредством стимуляции выработки IFN- γ , который активно стимулируется при действии циклоферона.

Системное применение циклоферона наблюдается при различных вирусных и аутоиммунных заболеваниях, что связано с ингибированием роста клеток, модуляцией их дифференцировки и синтезом мембранных рецепторов, а также с действием на различные звенья системы иммунитета совместно с гормонами и нейромедиаторами.

Применение циклоферона в комплексном лечении легочного туберкулеза

Использование таблетированной формы препарата циклоферон в терапии больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом

В проведенных исследованиях (Шкурूपий В. А., 2004; Лазаренко Л. Л., 2005) изучено влияние таблетированной формы циклоферона, как раннего индуктора интерферона 1-го и 2-го типов, на показатели им-

мунного ответа у больных впервые выявленным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких в комплексном их лечении. Обследовано 76 мужчин в возрасте 20–40 лет.

Группа больных, получавших стандартную полихимиотерапию, — 32 человека, которые составили группу сравнения (ГС):

больные инфильтративным туберкулезом — 23 (71,9%), диссеминированным — 9 (28,1%), в том числе с распадом — 81,3%, с бактериовыделением — 40,0%.

Группа, получавшая циклоферон (ОГ), — 44 человека:

больные инфильтративным туберкулезом — 32 (72,7%), диссеминированным — 12 (27,3%), в том числе с распадом — 75,0%, бактериовыделением — 48,0%.

Циклоферон назначался по схеме — 0,6 г однократно per os в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й дни от начала лечения.

На фоне применения циклоферона отмечено более раннее снижение симптомов интоксикации по сравнению с больными группы сравнения. К концу 1-го месяца терапии симптомы интоксикации перестали определяться у половины больных, в то время как у больных, получавших только химиотерапию, данный показатель составил 30,0%.

Под действием циклоферона наблюдалась тенденция к росту количества лимфоцитов периферической крови, к концу 6-го месяца данный показатель вырос на 22,4%, у больных группы сравнения рост показателя составил всего 4,5%.

У больных туберкулезом легких до начала терапии выявлена гетерогенность распределения уровня сывороточных цитокинов. Отмечаются изначально низкие уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО), ростовых факторов (G-CSF). В отношении провоспалительного ИЛ-6 не получено достоверных изменений по сравнению с нормативными, противовоспалительный цитокин (ИЛ-4) колеблется от низких уровней до нормальных в разных группах.

Отмечены позитивные сдвиги в уровне цитокинов, наиболее выраженные у больных, принимавших циклоферон. Уровень ИЛ-4 у пациентов с инфильтративным туберкулезом оставался низким вплоть до

конца 3-го месяца терапии, когда отмечалось его увеличение в 40 раз по сравнению с исходным уровнем. К концу 6-го месяца у этих больных показатель снизился в 2,6 раза, составив 8,28 пг/мл. Вместе с тем в подгруппе больных диссеминированным туберкулезом отмечалась изначально высокая концентрация ИЛ-4, которая снижается в 29 раз через месяц терапии ($p < 0,01$), т.е. сразу по окончании курса лечения циклофероном. К концу 3-го и 6-го месяца химиотерапии уровень данного показателя возрос, составив 25,73 и 17,44 пг/мл соответственно. Аналогичный показатель у больных диссеминированным туберкулезом, не принимавших препарат, был выше в 1,7 раза через 3 и 6 месяцев лечения, составив 38,46 и 29,43 пг/мл.

На фоне терапии циклофероном у больных инфильтративным туберкулезом легких отмечен рост концентрации ИЛ-1 β в 8,7 раза по окончании курса 10-кратного введения препарата. У больных, получавших только противотуберкулезную химиотерапию, концентрация данного цитокина через месяц специфического лечения возросла в 1,2 раза, составив 0,12 пг/мл. К концу 3-го месяца терапии отмечено снижение уровня ИЛ-1 β у больных в обеих исследуемых группах. Однако к концу 6-го месяца химиотерапии концентрация цитокина у больных, получавших циклоферон, в 5,3 раза превышала аналогичный показатель больных в ГС. Данная тенденция прослеживается и в группе больных диссеминированным туберкулезом легких, где исходно уровень данного цитокина не отличался от такового на фоне стандартной химиотерапии, а по окончании курса введения циклоферона уровень ИЛ-1 β увеличился в 60 раз, составив 102,15 пг/мл ($p < 0,01$). Через 3 месяца терапии концентрация данного цитокина снизилась у больных обеих исследуемых групп, оставаясь на этом уровне и к 6 месяцам терапии.

Уровень ИЛ-4 у пациентов с инфильтративным туберкулезом оставался низким вплоть до конца 3-го месяца терапии, когда отмечалось его увеличение в 40 раз по сравнению с исходным уровнем. К концу 6-го месяца показатель снизился в 2,6 раза, составив 8,28 пг/мл. Вместе с тем в подгруппе больных диссеминированным туберкулезом отмечалась изначально высокая концентрация ИЛ-4, которая снижается в 29

раз через месяц терапии ($p < 0,01$), т.е. сразу по окончании курса лечения циклофероном. К концу 3-го и 6-го месяца химиотерапии уровень данного показателя возрос, составив 25,73 и 17,44 пг/мл соответственно. Аналогичный показатель у больных диссеминированным туберкулезом на фоне стандартной терапии был выше в 1,7 раза через 3 и 6 месяцев лечения, составив 38,46 и 29,43 пг/мл.

Концентрация ФНО-альфа у больных инфильтративным туберкулезом на фоне терапии циклофероном и только при стандартной терапии (ПГ1 и ГС1 соответственно) на всем протяжении курса химиотерапии имела тенденцию к росту. При этом в группе больных, получавших циклоферон, тенденция была менее выражена (рис. 3). У больных ПГ1 через месяц терапии данный показатель вырос в 1,4 раза, в то время как у больных ГС1 — в 2 раза. К концу 6-го месяца лечения у больных ПГ1 уровень ФНО-альфа увеличился в 1,9 раза, а у больных ГС1 — в 5,8 раза (при этом пик концентрации данного цитокина у больных обеих групп отмечается на 6-й месяц курса противотуберкулезной терапии). Аналогичная ситуация наблюдается и у больных диссеминированным туберкулезом (ПГ2 и ГС2 соответственно, рис. 3), где к концу 6-го месяца у больных ПГ2 показатель вырос в 3,1 раза, а у больных ГС2 — в 4,6 раза.

При анализе отсроченных эффектов влияния циклоферона на уровень ИФН-гамма установлено, что в период с 3-го по 6-й месяц терапии у больных обеих исследуемых групп его концентрация выросла в 1,9 раза, составив 158,4 пг/мл в ПГ1 и 120,5 пг/мл у больных ГС1 (рис. 4). У больных диссеминированным туберкулезом, получавших циклоферон, к концу 3-го месяца лечения концентрация ИФН-гамма превышала аналогичный показатель в ГС2 в 1,7 раза (рис. 4). При этом у больных ПГ2 в период с 3-го по 6-й месяц терапии показатель увеличился в 1,3 раза, составив 69,2 пг/л, в то время как у больных ГС2 динамики концентрации ИФН-гамма в этот период не отмечено.

Оценивая влияние таблетированного циклоферона на эффективность лечения больных легочным туберкулезом, установлено, что к концу 3-го месяца терапии у больных ОГ в 1,5 раза чаще наблюдается прекращение бактериовыделения (рис. 5).

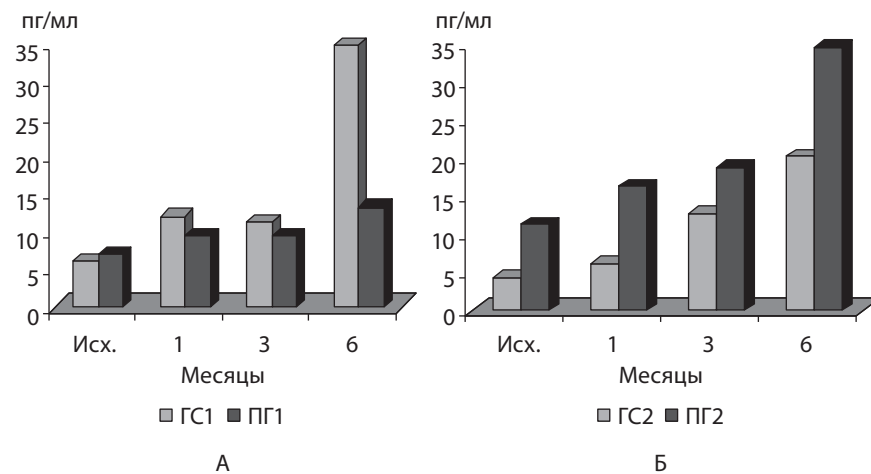


Рис. 3. Динамика уровня ФНО-альфа у больных инфильтративным (А) и диссеминированным (Б) туберкулезом легких

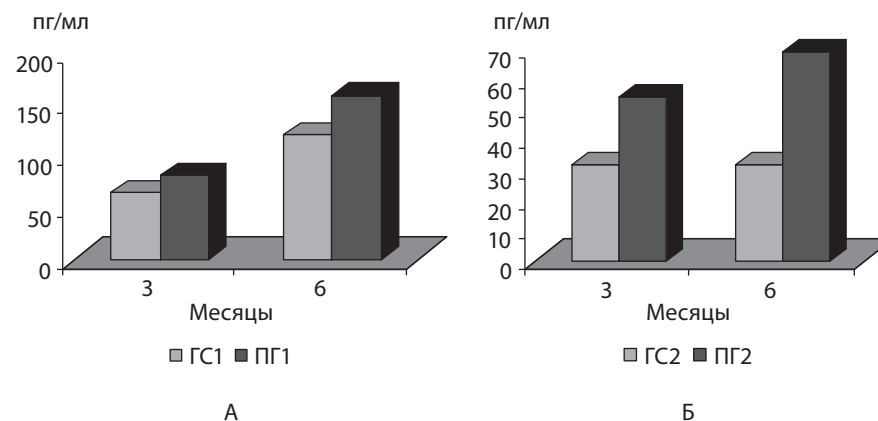


Рис. 4. Отдаленные результаты определения уровня ИФН-гамма у больных инфильтративным (А) и диссеминированным (Б) туберкулезом легких

Эта тенденция сохранялась и по окончании 6-го месяца химиотерапии, абациллирование определялось у больных ОГ (48 %) в 2,1 раза чаще, чем у больных ГС (22,5 % случаев).

Закрытие полостей деструкции у больных, получавших циклоферон, к концу 1-го месяца лечения встречалось в 2,5 раза чаще, чем у больных ГС (рис. 6).

Та же тенденция сохраняется и спустя 3 месяца терапии, где полости распада перестали определяться у 58,0% обследованных, в 1,9 раза превышая аналогичный показатель больных группы сравнения. По окончании 6-го месяца химиотерапии у больных ОГ закрытие полостей наблюдается чаще в 1,4 раза, составляя 68,9%. У больных группы сравнения аналогичный показатель составил 51,4%.

Оценивая влияние циклоферона на функцию печени, установлено, что активность АлАТ у пациентов ОГ была ниже на 21,0%, сохраняясь до окончания 6-го месяца специфической терапии.

Активность АсАТ у больных ГС повышалась на протяжении 6 месяцев терапии. У больных ОГ наблюдался рост показателя на 28,6% к концу 3-го месяца терапии, а по окончании срока наблюдения показатель снизился до исходных значений.

Оценивая величину тимоловой пробы у больных ОГ и ГС, можно говорить о тенденции роста данного показателя у больных ГС к концу 3-го (на 17,2%) и 6-го (на 47,9%) месяцев терапии. В то же время у больных ОГ к концу 6-го месяца показатель снизился на 28,2% от исходного.

Таким образом, использование таблетированной формы циклоферона в комплексной терапии больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких в течение первого месяца лечения способствует более раннему исчезновению проявлений интоксикационного синдрома, снижает проявления гепатотоксичности химиотерапии (снижение активности индикаторных цитолитических ферментов и величины тимоловой пробы).

При применении циклоферона повышаются уровни цитокинов, репертуарных для Th1 ответа, и снижаются для Th2 ответа, что кор-

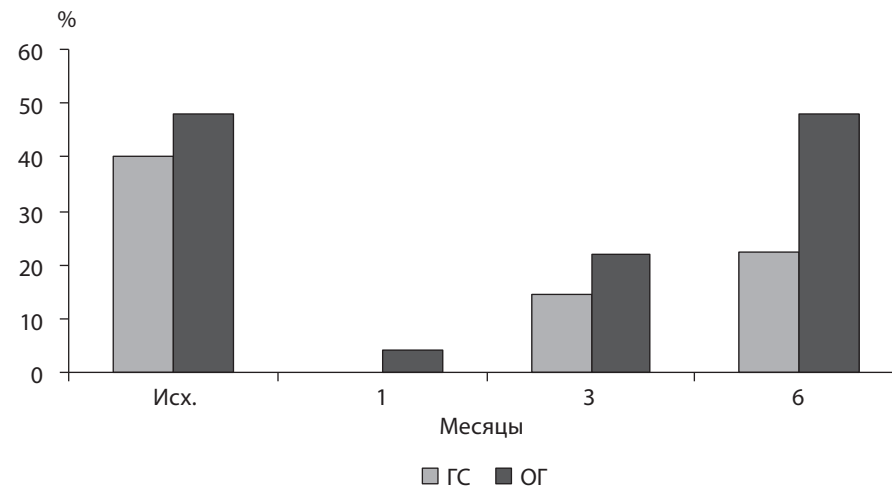


Рис. 5. Динамика прекращения бактериовыделения у больных, получавших циклоферон, и в ГС

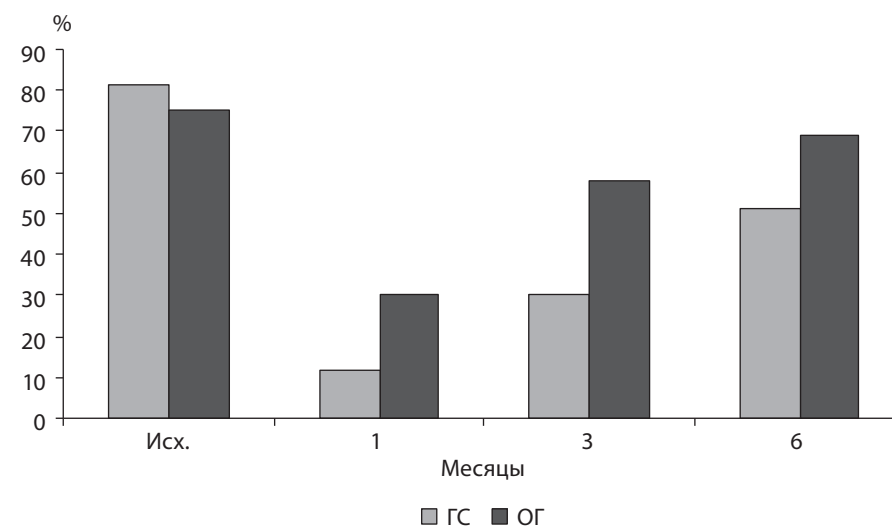


Рис. 6. Динамика закрытия полостей деструкции у больных, получавших циклоферон, и в ГС

релирует с клиническими признаками, улучшением функции печени, минимизацией лабораторных и рентгенологических проявлений. Под действием циклоферона отмечен рост концентрации ИЛ-1 непосредственно после курса введения препарата, более выраженный у больных диссеминированным туберкулезом легких. В этой же подгруппе больных наблюдается рост ФНО-альфа (наиболее выраженный к концу 6-го месяца терапии). Концентрация ИЛ-4, направляющего иммунный ответ по Th2 типу, преобладает у больных, получавших только стандартную химиотерапию, сопровождаясь ростом уровня ИФН-гамма, более выраженным у больных основной группы, на фоне сопутствующей терапии циклофероном — более выраженным у пациентов с инфильтративным туберкулезом.

Применение 12,5% раствора циклоферона в терапии туберкулеза органов дыхания и его клиническая эффективность

Исследование проведено у 82 больных туберкулезом легких (Гельберг И. С., Вольф С. Б., 2009).

В исследование не включались пациенты с ограниченными клиническими формами туберкулеза легких — очаговый туберкулез в пределах одного сегмента, туберкулемы. Все пациенты разделены на 2 группы: 48 больных основной группы на фоне химиотерапии получали циклоферон, 34 — контрольной — только химиотерапию.

Среди пациентов преобладали мужчины (75,6%) молодого и среднего возраста (75,6% — до 50 лет), с довольно тяжелым в целом течением заболевания. Большинство больных (79,3%) страдало инфильтративным туберкулезом, у 17,1% выявлен диссеминированный. Отмечался высокий удельный вес бактериовыделения (75,6%) и наличия полостей распада в легких (76,8%). Распространенность процесса в легких более доли составила 67%. Выявлена высокая частота отягощающих факторов, в первую очередь МЛУ МБТ — 48,4% от числа бактериовыделителей, а также злоупотребления алкоголем — 54,8% пациентов, в том числе 20,7% состояли на учете в наркологических диспансерах. Отсутствие же факторов риска определено всего у 23,2% больных.

В 80,5% случаев отмечались клинические проявления специфической интоксикации.

Различия между основной и контрольной группами в методике химиотерапии не было.

Циклоферон назначался в основной группе в первые 2 недели после поступления в стационар по 2 мл 12,5% р-ра внутримышечно 1 раз в сутки по следующей схеме: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 и 36-й дни от начала курса, всего 16 инъекций.

В обеих группах у четверти больных срок лечения не превышал трех месяцев, что с учетом характера туберкулезного процесса следует считать недостаточным. Чаще всего относительно ранняя выписка была связана с самовольным уходом из стационара, однако значительная часть из них была в дальнейшем направлена на принудительное лечение.

Частота побочных реакций на химиопрепараты была одинаковой (у 33,4 и 29,6% больных). Ликвидация проявлений интоксикации в ранние сроки чаще встречалась в основной группе (65,0 и 48,3%, $p > 0,05$), их сохранение и усугубление — достоверно реже (5,0 и 20,7%, $p < 0,05$).

Положительная динамика показателей периферической крови также чаще имела место в основной группе, а отсутствие динамики и ухудшение достоверно реже (4,5 и 20,7%, $p < 0,05$).

У больных, получавших на фоне химиотерапии циклоферон, прекращение бактериовыделения за период стационарного лечения произошло у 85,7%, а в контрольной группе — у 74% ($p > 0,05$), а заживление полостей распада соответственно в 80,6 и 70,3% ($p > 0,05$). В основной группе это чаще происходило в более ранние сроки. Положительная рентгенологическая динамика наблюдалась у 89,6% больных основной группы, у пациентов контрольной группы в 79,4% случаев.

В целом клиническая эффективность за период стационарного лечения составила в основной группе 81,3%, а в контрольной — 64,7% ($p > 0,05$).

Таким образом, по изученным показателям результативность терапии была выше в группе больных, получавших циклоферон.

Произведен анализ показателей адаптационных реакций организма по морфологическому составу лейкоцитов периферической крови. Тип реакции определялся по абсолютному числу лимфоцитов периферической крови. Выделены следующие виды реакций: реакция стресса (РС), реакция тренировки (РТ), реакция активации (РА) и реакция перетренировки (РП). РС и РП всегда бывают неполноценными (Н) и свидетельствуют о снижении резистентности организма. РТ и РА могут быть полноценными и неполноценными. Неполюценность их определяется при наличии изменений в лейкограмме: лейкоцитоза, лейкопении, сдвига формулы влево, эозинофилии, моноцитоза, токсической зернистости нейтрофилов. Полноценные РТ и РА свидетельствуют о более высоком уровне резистентности.

До начала лечения общий уровень неполноценных реакций в основной и контрольной группах был высоким (63,6 и 72,7 %) и существенно не различался ($p > 0,05$).

Таблица 2

Характер адаптационных реакций периферической крови у больных туберкулезом легких

Наименование показателя реакций	Число больных, %			
	Основная группа		Контрольная группа	
	До лечения	Через 2 мес.	До лечения	Через 2 мес.
Всего больных	33	33	33	33
РС	8–24,2	2–6,1	4–12,1	4–12,1
РП	1–3,0	1–3,0	2–6,1	3–9,1
РА (Н)	7–21,2	7–21,2	1,4–42,4	10–30,3
РТ (Н)	5–15,1	1–3,0	4–12,1	3–9,1
Всего неполноценных реакций	21–63,6	11–33,3	24–72,7	20–60,6
	P < 0,05 (t=2,46)		P > 0,05	
РТ	2–6,1	6–18,2	3–9,1	1–3,0
РА	10–30,3	16–48,5	6–18,2	12–36,4
	12–36,4	22–66,7	9–27,3	13–39,4
	P < 0,05		P > 0,05	

После курса химиотерапии, в сочетании с циклофероном, он снизился почти в 2 раза (до 33,3 %) ($p < 0,05$). В контрольной группе, несмотря на адекватную химиотерапию, снижение до 60,6 % ($p > 0,05$). Увеличение полноценных адаптационных реакций свидетельствовало о повышении уровня резистентности в основной группе и незначительном — в контрольной (табл. 2).

Применение раствора циклоферона в комплексном лечении больных туберкулезом легких позволило улучшить клинические показатели (ликвидация проявлений специфической интоксикации, нормализация периферической крови), повысить частоту прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, а также общую эффективность лечения на 16,6 %, что для метода патогенетической терапии является достаточно высоким. Установлено выраженное положительное влияние циклоферона на резистентность организма по показателям адаптационных реакций периферической крови.

Влияние циклоферона на цитокиновый статус больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

Произведено изучение влияния циклоферона на иммунологические показатели и продукцию цитокинов крови и его эффективность в комплексном лечении больных распространенными формами туберкулеза с МЛУ (Суркова Л. К. и соавт., 2007).

Основная группа состояла из 38 пациентов впервые выявленным туберкулезом в возрасте от 20 до 59 лет. В 83,3 % определялся инфильтративный, а в 16,7 % — диссеминированный туберкулез. Фаза распада и бактериовыделение определялись в 100 % случаев. Больные были обследованы клинически, лабораторно и рентгенологически. Жалобы при поступлении имели 89,3 % пациентов, изменения в общем анализе крови — 35,7 %, нарушения функции внешнего дыхания — 81,8 %, поражения бронхов — 95,4 %. Контрольная группа состояла из 27 человек, по основным параметрам сопоставимых с исследуемой группой.

В ходе исследования пациенты первой группы получали препарат циклоферон по 0,25 г внутримышечно 1 раз в сутки на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14,

17, 20, 23, 26, 29-е сутки при проведении основного курса полихимиотерапии. Ни у одного из пациентов не отмечено побочных эффектов или нежелательных явлений, связанных с применением циклоферона. В контрольной группе пациенты получали только стандартную химиотерапию.

Циклоферон не оказывал влияния на уровень ИЛ-1 α , который был повышен в крови больных обеих групп в сравнении с группой здоровых лиц. У больных туберкулезом был повышен уровень ИЛ-1 β , а под влиянием циклоферона он увеличился более чем в 2 раза (в 90 % наблюдений, коэффициент корреляции составил 0,95, $p < 0,001$); в группе «плацебо» он оставался без изменений в 43,4 % случаев и снижался у 40 % больных. ИЛ-1 является главным медиатором развития, как местной воспалительной реакции, так и острофазового ответа на уровне организма, стимулирует развитие целого комплекса защитных реакций, направленных на ограничение распространения инфекции, элиминацию внедрившихся микроорганизмов и восстановление целостности поврежденных тканей. Увеличение уровня ИЛ-1 β в группе больных, получавших циклоферон, коррелировало с положительной клинико-рентгенологической динамикой.

Содержание рецепторного антагониста ИЛ-1 (ИЛ-1Ra) было низким в группе сравнения («плацебо») в сопоставлении с референтной группой и группой больных, получавших циклоферон ($p < 0,05$). ИЛ-1Ra относится к семейству ИЛ-1, взаимодействует с тем же рецептором, что и сам ИЛ-1, но не вызывает дальнейшего проведения внутриклеточного сигнала; играет роль естественного противовоспалительного агента. Недостаточная продукция ИЛ-1Ra ухудшает тяжесть поражения при туберкулезе, а повышение продукции указывает на благоприятный прогноз, свидетельствуя о важной роли эндогенного ИЛ-1Ra в защите от инфекции и ограничении дальнейшего повреждения пораженных тканей.

Уровень ИЛ-4 в процессе лечения существенно не менялся, однако у больных основной группы он был выше в сравнении с группой здоровых лиц ($p < 0,05$). Выявлена высокая корреляционная взаимосвязь со-

держания ИЛ-4 в группе больных, принимавших циклоферон ($r=0,94$, $p < 0,001$), в контрольной группе больных она была средней и отрицательной ($r=-0,44$, $p > 0,05$). ИЛ-4 стимулирует поляризацию Т-хелперов в направлении Th2 иммунного ответа, а дисрегуляция секреции ИЛ-4 является ключевой в развитии аллергопатологии.

У обследованных пациентов уровень ИЛ-8 снижен, однако у больных, получавших циклоферон, он увеличивался у 55,5 % больных, в то время как у больных, получавших стандартную химиотерапию, содержание его снижалось (в 60,0 % наблюдений) или не изменялось (в 40,0 % случаев). Среднее значение ИЛ-8 у больных контрольной группы было значительно ниже в сравнении с пациентами основной группы ($7,5 \pm 2,4$ и $74,6 \pm 24,2$ пг/мл, $p < 0,05$) и в сравнении со здоровыми ($106,6 \pm 21,6$ пг/мл, $p < 0,01$). ИЛ-8 относится к семейству хемокинов. Первичная функция ИЛ-8 — активация и привлечение нейтрофилов к месту воспаления, но он может активировать клетки в очаге воспаления, усиливая адгезию и дегрануляцию нейтрофилов, активируя выброс супероксидных радикалов и фагоцитоз. Следовательно, низкая продукция ИЛ-8 указывает на неблагоприятный прогноз, что обусловлено его ключевой ролью в запуске иммунного ответа и реализации эффекторных механизмов клеточного и гуморального иммунитета.

Повышение продукции сывороточного ИФН- γ при включении в схему лечения циклоферона отмечено у половины больных. У пациентов группы сравнения он оставался без изменения в 43,1 % случаев или же снижался (в 40,0 % случаев), а среднее значение ИФН- γ составило $352,8 \pm 107,9$ пг/мл и $83,7 \pm 31,7$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). У здоровых лиц содержание его составило $106,6 \pm 21,6$ пг/мл ($p < 0,05$). ИФН- γ является основным медиатором клеточного иммунитета, синтезируется Т-лимфоцитами 1-го типа и играет важную роль в качестве макрофаг-активирующего фактора, стимулятора НК-клеток, и более высокий уровень ИФН- γ в процессе лечения с применением циклоферона предопределяет и более благоприятный исход заболевания.

В основной группе больных уровень ФНО- α увеличивался в 80 % наблюдений; у пациентов группы сравнения не изменялся, оставаясь

ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$), т.е. увеличение концентрации ФНО- α под влиянием циклоферона является благоприятным показателем, оно характерно для инфильтративного туберкулеза.

Отмечена выраженная тенденция к увеличению СД3+ и СД4+ клеток у больных, получавших циклоферон (соответственно 71,4% против 57,1% в контрольной группе и 64,3% против 43,8%). У половины больных основной группы возросло соотношение СД4+/СД8+, а в группе «плацебо» оно оставалось без изменений. Значительных различий в содержании СД22+, СД95+, HLA-клеток не обнаружено. Наблюдалось увеличение функциональной активности нейтрофилов при применении циклоферона (с $46,5 \pm 2,5\%$ до $55,5 \pm 2,5\%$, $p < 0,05$).

Таким образом, при распространенных формах туберкулеза легких с МЛУ установлено нарушение цитокинового статуса системного характера, влекущее за собой и недостаточность защитных механизмов (снижение количества Т-лимфоцитов и фагоцитарной активности нейтрофилов крови). Включение циклоферона в комплексную полихимиотерапию больных туберкулезом легких с МЛУ приводило к значимому увеличению ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, ИЛ-8, ИФН- γ , ФНО- α , нормализации показателей Т-клеточного звена иммунитета и усилению функциональной способности нейтрофилов у половины и более больных, что коррелировало с благоприятным прогнозом течения и исхода заболевания.

Ингаляционная терапия раствором циклоферона у больных туберкулезом на санаторном этапе лечения

На фоне роста заболеваемости туберкулезом участились его тяжелые остро прогрессирующие формы и снизилась эффективность базисной терапии. При этом по окончании лечения формируются выраженные остаточные изменения являясь основой для обострения (рецидива) заболевания, и создавая угрозу для массового распространения туберкулезной инфекции. Патогенетическая терапия способствует улучшению исхода туберкулеза, способствуя и улучшению эпидемической обстановки.

Санаторно-курортное лечение является важным этапом в комплексной системе противотуберкулезных мероприятий, направленных на достижение медицинской и трудовой реабилитации больных туберкулезом легких. Существует взаимосвязь и преемственность в работе диспансера, больницы и санатория, что чрезвычайно важно для скорейшего излечения и восстановления трудоспособности больных.

В современной фтизиатрии широко используются ингаляции противотуберкулезных химиопрепаратов, а также ряда патогенетических средств. Одним из направлений патогенетической терапии туберкулеза на стационарном и санаторном этапах является назначение препаратов иммунокорригирующего действия, одно из ведущих мест среди которых занимают индукторы интерферона, в частности циклоферон, индуцирующий интерфероногенез, регулирующий синтез цитокинов и положительно влияющий на неспецифическую резистентность организма.

Особое место в санаторном лечении туберкулеза занимает аэрозольтерапия, поскольку она дает возможность освободить пациентов от необходимости применения инъекционных форм препаратов и значительно уменьшить дозу вводимого лекарственного вещества. Длительное депонирование и циркуляция в лимфатической системе лекарственных аэрозолей способствуют проникновению препарата в плохо вентилируемые очаги, обеспечивая регионарное воздействие препарата на патологический процесс, где создаются оптимальные концентрации лекарственных средств.

Нами обследовано 65 больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, находящихся на лечении в противотуберкулезном санатории «Сосновый бор», со сроком предшествующего санаторного лечения не более 2 недель (Суханов Д. С., Иванов А. К. и соавт., 2009).

Пациентам основной группы (ОГ) на фоне стандартной терапии применялось ингаляционное введение антиспастической смеси и циклоферона в сочетании с пероральным приемом антиоксидантного препарата цитофлавина. Больным группы сравнения (ГС) на фоне стандартной терапии применялось ингаляционное введение только антиспастической смеси.

Возраст обследованных составил от 25 до 73 лет с преобладанием мужчин (54%). Из клинических форм туберкулеза регистрировался инфильтративный, реже — очаговый и диссеминированный туберкулез. В 88,4% случаев регистрировали фазу рассасывания, предшествующий срок стационарного лечения составил у большинства больных в среднем 4,7 мес.

Клинических проявлений интоксикационного синдрома на момент обследования у больных исследуемых групп отмечено не было. При оценке общего количества гранулоцитов (палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) и агранулоцитов (лимфо- и моноциты) периферической крови получена тенденция роста уровня гранулоцитов у больных ОГ к 35-му дню терапии на 14,7% от исходного. Аналогичный показатель у больных ГС подвергался более значительным колебаниям, снижаясь в 2,1 раза к 10-му дню наблюдения. В последующем отмечался рост общего количества гранулоцитов, и к 35-му дню наблюдения показатель составил $4,82 \pm 0,50$ против $5,55 \pm 0,57 \times 10^9/\text{л}$ больных ОГ. Данные средних значений в различные сроки наблюдения подтверждаются показателями индивидуальной динамики. При этом суммарное изменение количества клеток у больных ОГ составило +1,35, в то время как в ГС показатель был — 1,16 ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание динамика интегрального показателя лейкоцитарной формулы — индекса сдвига лейкоцитов (по Н. И. Ябучинскому), рассчитываемого по формуле¹:

$$\text{ИСЛ} = \frac{\text{П} + \text{С} + \text{Э} + \text{Б}}{\text{Мон.} + \text{Лимф.}}$$

У больных ОГ ИСЛ на протяжении периода наблюдения вырос с 1,31 до 1,80, прирост составил +0,49. При этом у больных ГС аналогичный показатель, который изначально превышал значения в ОГ и соответствовал норме, имел тенденцию к снижению с 1,98 до 1,56. Полученные

данные свидетельствуют о положительном влиянии сочетанной терапии циклофероном и цитофлавином на соотношение основных групп форменных элементов белой крови — гранулоцитов и агранулоцитов.

При бактериологическом исследовании мокроты к концу 5-й недели терапии микобактерии, как и исходно, не были обнаружены ни в одном случае.

Оценивая влияние ингаляционной терапии циклоферона с пероральным приемом цитофлавина на рентгенологическую динамику туберкулезного процесса, установлено, что в 20,0% случаев у больных ОГ наблюдалось значительное рассасывание инфильтративно-очаговых изменений с трансформацией процесса в фиброзно-очаговый с минимальными изменениями (рис. 7).

При этом у пациентов ГС подобных исходов терапии не наблюдалось (рис. 8). Частота умеренного рассасывания и уплотнения очагово-инфильтративных и индуративных изменений с формированием

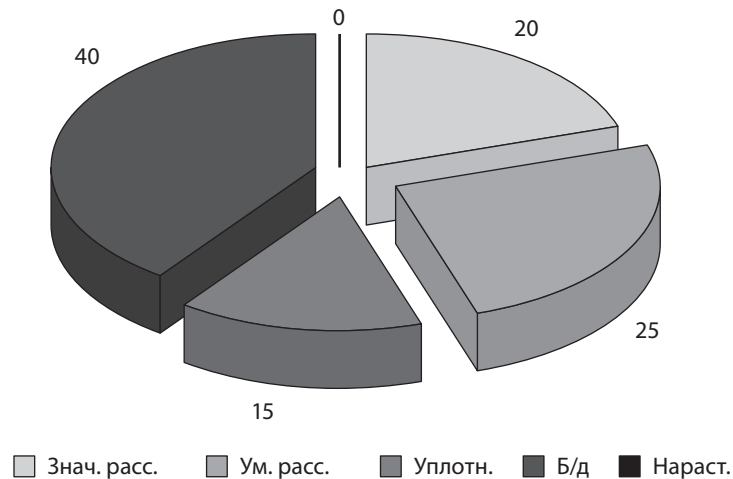


Рис. 7. Рентгенологическая динамика туберкулезного процесса у больных на фоне сочетанной терапии циклофероном и цитофлавином (ОГ)

¹ Нормальное значение показателя — 1,94.

более значительных остаточных изменений (более распространенные фиброзные изменения, туберкулемы) была сопоставима в обеих группах. У больных ГС на 33,5% чаще регистрировалось отсутствие дальнейшего рассасывания специфических изменений, при этом в 6,6% случаев наблюдалось нарастание изменений за счет увеличения площади легочного фиброза, вследствие чего у таких больных формировались большие остаточные изменения.

При оценке влияния сочетанной терапии циклофероном и цитофлавином на функциональное состояние печени у больных туберкулезом органов дыхания установлены отличия в средних значениях уровня активности биохимических маркеров цитолиза.

У больных ОГ активность АЛАТ на протяжении 5-недельного наблюдения существенно не менялась, составив $30,5 \pm 3,4$ МЕ/л исходно и $31,1 \pm 3,2$ МЕ/л по окончании курса терапии. У больных ГС отмечался рост средней активности фермента с $34,2 \pm 3,7$ МЕ/л до $38,9 \pm 3,7$ МЕ/л. Начальный рост показателя на 30,8% отмечен уже после 10-го дня те-

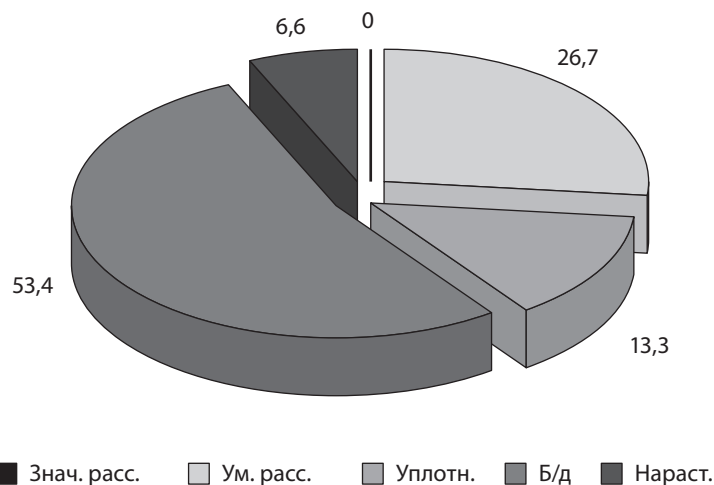


Рис. 8. Рентгенологическая динамика туберкулезного процесса у больных на фоне стандартной терапии (ГС)

рапии, при этом к концу 5-й недели терапии показатель активности на 46,0% превышал аналогичный у больных ОГ ($p < 0,05$, U-критерий Манна Уитни). Частота встречаемости повышенной активности АЛАТ составила исходно у больных ОГ 15,0% случаев, по окончании терапии — 20,0%, при этом у 15,0% пациентов данной группы активность фермента не превышала двух максимальных норм. В ГС частота повышенной активности фермента исходно регистрировалась у 13,3% пациентов, по окончании терапии частотный показатель увеличился в 2,5 раза, составив 33,3% случаев.

Активность АсАТ у больных ОГ на протяжении периода наблюдения существенно не менялась, составив 33,3 МЕ/л исходно и 33,8 МЕ/л по окончании терапии. У пациентов ГС показатель имел тенденцию к повышению на 13,7% ($34,2 \pm 3,6$ и $38,9 \pm 4,2$ МЕ/л исходно и по окончании терапии). Повышенная активность АсАТ исходно регистрировалась у 15,0% пациентов ОГ и 6,6% в ГС. К концу 5-й недели наблюдения повышение показателя регистрировалось у 20% пациентов ОГ и 33,3% в ГС, при этом у половины больных в ГС показатель превышал две максимальные нормы.

При оценке динамики маркеров холестаза установлена тенденция к снижению активности гаммаглутамилтрансферазы (ГГТП) на фоне терапии циклофероном и цитофлавином.

В ОГ больных снижение активности произошло на 14,1% от исходного, с $41,8 \pm 4,2$ ЕД/л до $35,9 \pm 3,8$ ЕД/л к концу 5-й недели терапии. У пациентов ГС активность ГГТП возросла на 21,9% от исходного, с $42,9 \pm 4,4$ до $52,3 \pm 5,3$ ЕД/л ($p < 0,05$). Частота случаев повышенной активности фермента у пациентов ОГ снизилась с 15,0% до 10,0%, показатель не превышал 1,5 максимальных норм. У пациентов ГС показатель частоты повышенной активности ГГТП увеличился с 6,7% до 20,0%, у трети больных он превышал уровень двух максимальных норм.

Таким образом, ингаляционное введение циклоферона в сочетании с пероральным применением гепатопротектора с антиоксидантными свойствами цитофлавина у больных впервые выявленным туберкулезом легких на этапе санаторного лечения способствует более

выраженному (на 20,0 %) рассасыванию инфильтративно-очаговых изменений в легочной ткани, позволяя добиться уменьшения остаточных фиброзно-индуративных изменений в легких. Сочетанная патогенетическая терапия способствует улучшению остаточных проявлений острофазовых реакций (уменьшение частоты выявления ускоренной СОЭ на 66,5%), нормализации соотношения форменных элементов белой крови и индекса сдвига лейкоцитов. Применение циклоферона и цитофлавина способствует снижению частоты токсических (лекарственных) осложнений со стороны печени, на что указывает падение активности цитолитических и холестатических печеночных маркеров (АлАТ на 46,0 %, АсАТ на 13,7 % и ГГТП на 21,9 % у больных ОГ), указывающая на гепатопротекторное действие изучаемых препаратов.

Применение циклоферона у больных туберкулезом с сопутствующим поражением печени

В исследованиях А. В. Беяниной и соавт. (2009) проведена сравнительная оценка эндогенной интоксикации (ЭИ) больных туберкулезом легких с сопутствующей патологией печени, как с токсическим поражением ее на фоне химиотерапии, так и с хроническим вирусным гепатитом. Основную группу (ОГ) составило 45 пациентов, которые на фоне ХТ получали препарат циклоферон внутримышечно по схеме в течение 2 месяцев (по 250 мг, 21 инъекция). Все больные вышеназванных групп подразделялись на больных, у которых в качестве сопутствующей патологии регистрировался токсический гепатит либо хронический вирусный гепатит (ХГ). 45 больных, получавших стандартную ХТ, составили КГ.

Одним из объективных лабораторных тестов эндогенной интоксикации является определение веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ), количественная оценка которых является интегральным показателем метаболизма (Беяков М. А., Малахова М. Я., 1994; Владыка А. С., 1986).

Из спектрограмм плазмы крови рассчитывали величину, интенсивность и процент катаболического пула (Николайчик В. В. и соавт., 1995; Греймер М. С. и соавт., 1998).

Определение количества ВНиСММ в плазме крови и на эритроцитах у больных ОГ показало, что эти изменения после 2 мес лечения оказались более существенными. У больных токсическим гепатитом количество веществ в плазме уменьшилось на 23,6 %, а у больных ХГ — на 28,6 %.

Количество ВНиСММ на эритроцитах больных ОГ с токсическим гепатитом уменьшилось на 4,7 %, а у больных с ХГ на 9,3 %.

Таким образом, у больных с впервые выявленной формой ТБ легких с токсическим и вирусным поражением печени отмечен значительный эффект применения циклоферона на уровень ЭИ, причем его эффект был несколько большим у больных ХГ.

Значительные различия между больными КГ и ОГ на фоне лечения наблюдаются и для показателя распределения ВНиСММ в плазме и на эритроцитах (п/э) для показателей катаболического пула, таких как величина катаболического пула (Σ), интенсивность катаболического пула (I) и процент катаболического пула от общего количества ВНиСММ в плазме крови (% кп). Так, в КГ через два месяца лечения химиопрепаратами отмечалось увеличение коэффициента распределения ВНиСММ между плазмой и эритроцитами с $0,85 \pm 0,05$ у. е. до $1,3 \pm 0,2$ у. е. в подгруппе с токсическими гепатитами (на 52,9%), а с ХВГ с $0,75 \pm 0,05$ у. е. до $1,35 \pm 0,3$ у. е. (на 80 %). В ОГ этот показатель до лечения составлял $0,85 \pm 0,06$ у. е. (подгруппа с токсическим гепатитом) и $0,77 \pm 0,07$ у. е. (подгруппа с ХВГ). Через два месяца лечения с применением циклоферона уменьшение данного показателя представилось более существенным, до $0,66 \pm 0,09$ у. е. (на 22,4 %) и $0,62 \pm 0,1$ у. е. (на 19,5 %) соответственно.

В КГ после 2 мес. химиотерапии имеется увеличение всех показателей катаболического пула у больных токсическим гепатитом на 76,0 %, а у больных ХГ на 38,9 %.

В процессе лечения с применением циклоферона наблюдалось уменьшение показателей катаболического пула; особенно величина катаболического пула уменьшалась у больных ОГ с вирусным поражением (на 40,0 %), у больных токсическим гепатитом — на 33,7 %.

Однако при наличии уменьшения катаболического пула у больных ОГ наблюдалась более высокая величина показателя по сравнению со здоровыми лицами.

Наряду с исследованием ЭИ больных туберкулезом легких нами определялись соотношения восстановленных и окисленных форм тиолдисульфидной и аскорбатной системы, что служит диагностическим тестом оценки неспецифической резистентности организма, а также позволяет оценить антиоксидантную активность циклоферона.

Окислительно-восстановительные реакции в тиолдисульфидной системе обязаны высокой реакционной способности одной или несколькими сульфгидрильными группами (SH-), так как минимальная степень окисления серы в биологических субстратах способствует высокой восстановительной активности этих веществ. В ходе этих реакций сульфгидрильные группы легко окисляются с образованием дисульфидных групп (SS-).

Наши исследования выявили повышение тиолдисульфидного коэффициента (ТДК) на 15,3 % на фоне применения циклоферона, у впервые выявленных больных, в время как у больных КГ динамика показателя не наблюдалась (табл. 3).

Таблица 3

ТДК больных туберкулезом легких ОГ и КГ с токсическим поражением печени

Группы больных	Период обследования	
	Исходные данные	После лечения
Здоровые лица	2,8 ± 3,4	
КГ (n=45)	2,47 ± 0,15	2,5 ± 0,06
ОГ (n=45)	2,55 ± 0,24	3,01 ± 0,16

С тиолдисульфидной системой тесно связана окислительно-восстановительная система низкомолекулярной природы, в которую входят аскорбиновая и дегидроаскорбиновая кислота.

Наличие двойной связи в молекуле аскорбиновой кислоты приводит не только к окислению, но и к ее восстановлению с образованием L-гулоновой кислоты.

При дефиците в организме аскорбиновой кислоты снижается сопротивляемость его действию патогенных факторов, и, с другой стороны, содержание аскорбиновой кислоты снижается под влиянием токсических веществ экзо- и эндогенного происхождения и под влиянием заболеваний разной природы.

Представлены соотношения восстановленной (Вф) и окисленной (Оф) форм — Вф/Оф. Под действием циклоферона отмечается рост соотношения Вф/Оф (табл. 4).

Таблица 4

Соотношение восстановленной и окисленной формы аскорбиновой кислоты у наблюдаемых больных

Группы больных	Период обследования	
	До лечения	После лечения (через 2 мес)
Здоровые лица	0,65 ± 0,085	
КГ (n=45)	0,58 ± 0,06	0,22 ± 0,06
ОГ (n=45)	0,56 ± 0,08	0,62 ± 0,13

В исследовании А. А. Муромцевой у больных (n=60) туберкулезом легких с сопутствующей HCV-инфекцией проведено сравнение эффективности перорального применения циклоферона в дозе 0,6 г с гепатопротектором эссенцеале в течение 3 месяцев. Обе исследуемые группы получали базовую противотуберкулезную терапию не менее 4–5 препаратов, поскольку установлен высокий процент бактериовыделения (48,3%), наличие у 20% больных деструктивных изменений в легких. В связи с чем возникла необходимость снижения токсического эффекта противотуберкулезной терапии.

Уже в течение 1-го месяца применения циклоферона у больных отмечалось снижение выраженности интоксикационного и диспептического синдрома, снижение цитолиза, снижение репликативной актив-

ности вируса на 30 % против больных группы сравнения, у которых репликация вируса сохранялась на исходном уровне, а снижение цитолиза было незначительным.

В результате проведенной терапии у 83,4 % пациентов 1-й группы, получавших циклоферон, установлена тенденция к нормализации клинико-биохимических показателей на фоне снижения репликативной активности вируса, в группе сравнения нормализация биохимических показателей наблюдалась в 53,3 % случаев с отсутствием репликации вируса. В динамике наблюдения установлено, что у 76,3 % (из 83,4 %) больных, получавших циклоферон, наблюдалось прекращение репликации вируса. Рентгенологический контроль, выполненный через 2 месяца после окончания курса терапии циклофероном, показал существенное уменьшение инфильтрации в очагах легочной ткани, рассасывание экссудата и плевральных наслоений у 36,7 % больных.

Следует отметить, что 30 % пациентов (из 50,0 % изначально выделяющих МБТ) продолжали выделять возбудитель, а у 20,0 % больных наступило абацилирование, что совпадает с проведенными ранее исследованиями, выполненными под руководством академика В. А. Шкурупия.

Следует отметить, что применение препарата не сопровождалось реакциями непереносимости и/или аллергическими, препарат хорошо сочетался с назначением основных противотуберкулезных средств. Назначение препарата способствовало более быстрому уменьшению туберкулезной интоксикации со стабилизацией специфического процесса (улучшение клинико-рентгенологической картины заболевания — более раннее закрытие полостей распада легочной ткани и рассасывание остаточных изменений в виде очагов и фокусов). У подавляющего (более 75 %) большинства больных уже через 3 недели от начала лечения отмечалось улучшение самочувствия, повышение общего тонуса, исчезновение диспептических расстройств. На фоне терапии циклофероном отмечено более быстрое (в 2,9 раза) снижение уровня цитолиза, что также позволяет рекомендовать препарат циклоферон в комплексной терапии больных туберкулезом.

Использование циклоферона в терапии остро прогрессирующих форм туберкулеза легких

Современная эпидемиологическая ситуация в отношении туберкулеза не внушает оптимизма большинству практикующих фтизиатров по различным причинам, среди которых не на последнем месте стоит проблема возвращения в нашу действительность остро прогрессирующих форм туберкулеза легких (ОПФТЛ). В патогенезе острого казеозного распада основополагающую роль играет выраженный иммунодефицит, характеризующийся значительными структурно-метаболическими изменениями и гибелью иммунокомпетентных клеток в крови и легких с системным поражением русла микроциркуляции и тромбеморрагическими изменениями, ведущими к ишемии и быстрому некрозу пораженных участков легких. Тяжелую клиническую картину и прогрессирующее течение, нередко с летальным исходом, определяет бактериемия (вплоть до инфекционно-токсического шока). Данная категория больных крайне сложна в лечении, так как ОПФТЛ сопровождаются мультиорганный дисфункцией, скорректировать которую в ряде случаев не представляется возможным. Смертность больных с ОПФТЛ достигает от 65 до 70 % по различным источникам, данные собственных наблюдений — 69 %.

Разработка тактики наиболее рациональной терапии подобных туберкулезных процессов — актуальнейшая задача фтизиатрии на современном этапе. Навыки ведения этих пациентов несколько утрачены в силу объективных причин, а возвратившиеся ОПФТЛ не являются копией «старых», они приобрели лекарственную устойчивость (ЛУ) и множественную лекарственную устойчивость МБТ. ЛУ и МЛУ представляют глобальную проблему современной фтизиатрии, а сочетание их с ОПФТЛ усложняет задачу подбора адекватной схемы лечения. Определяющим звеном является этиотропная терапия, которая подбирается с учетом чувствительности МБТ или с учетом возможной устойчивости и подключением в схему химиотерапии (ХТ) противотуберкулезных препаратов (ПТП) резервного ряда с первых часов лечения. Объем химиотерапии у данной категории пациентов должен

составлять 5 и более препаратов. Но было бы большой ошибкой полагать, что с подобной патологией можно справиться только с помощью химиотерапии. Коррекции требуют буквально все системы организма, кроме того, большой объем ХТ с использованием ПТП резервного ряда (являющихся наиболее токсичными) также требует определенных мер профилактики развития побочных эффектов фармакотерапии, следовательно, необходима тщательно продуманная и скорректированная патогенетическая терапия.

Итак, одним из звеньев патогенеза ОПФТЛ является выраженный иммунодефицит, и, следовательно, представляется важным включение в схему патогенетической терапии подобных состояний различных иммунокорректоров, так как у данной категории пациентов отмечаются глубокие нарушения иммунного статуса, наблюдается иммунодефицит.

При проведении ретроспективного анализа использования данных препаратов в Липецком противотуберкулезном диспансере под руководством С. Р. Ивлевой (2005) одним из наиболее эффективных признан циклоферон.

Препарат назначали внутримышечно (по 2–4 мл в день, курсами от 10 до 20 введений на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20-й дни лечения и далее один раз в три дня до достижения курсовой дозы). Длительность регламентировалась уровнем лимфоцитопении и скоростью ее коррекции, принималось во внимание и наличие клинической динамики процесса, субъективные ощущения пациента.

Всего пролечено пациентов с ОПФТЛ — 33, из них впервые выявленные туберкулезные процессы — 11 пациентов (33%), «выпрыжки» на фоне хронич. туб. процессов — 22 пациента (67%). Формы туберкулезного процесса у впервые выявленных пациентов с ОПФТЛ были следующими: казеозная пневмония — 7 пациентов (63%), милиарный туберкулез — 1 пациент (9%), диссеминированный туберкулез — 3 пациента (28%). Пациенты с впервые выявленным туберкулезным процессом разделены на две группы: основную, пациенты которой в комплексном лечении получали циклоферон, и контрольную, пациенты которой получали только комбинированную противотуберкулезную химиотерапию.

На фоне включения циклоферона в фармакотерапию пациентов на ранних этапах лечения отмечалась быстрая (на 10–18-й день) нормализация температуры тела, исчезновение или значительное уменьшение симптомов общей интоксикации. В контрольной группе сроки проявления клинического улучшения состояния больных — 28–44-й день. У пациентов с развитием ОПФТЛ на фоне хронических форм туберкулеза выявлены несколько отличающиеся показатели. Пациенты также разделены на две группы: основную, пациенты которой в комплексном лечении получали циклоферон, и контрольную, пациенты которой получали только комбинированную противотуберкулезную химиотерапию. В основной группе клиническое улучшение самочувствия, нормализация температуры тела, исчезновение симптомов интоксикации отмечались в более поздние сроки, чем у пациентов с впервые выявленным туберкулезом, а именно на 24–28-е сутки, но раньше, чем у пациентов контрольной группы, — на 44–58-е сутки. Абацеллирование мокроты среди впервые выявленных больных, в основной группе — на 2–3 месяца раньше, чем у пациентов контрольной группы. Среди больных с хроническими формами туберкулеза: у пациентов основной группы на 1–2 месяца раньше, чем у пациентов контрольной группы. Рентгенологическим доказательством целесообразности использования препарата циклоферон явилась положительная динамика экссудативных проявлений, инволюция очагово-инфильтративных изменений, закрытие полостей распада (сроки появления динамики сокращаются на 2,5–3 месяца по сравнению с контрольной группой). Учитывая, что данные процессы по статистике дают смертность до 98% уже на первых неделях лечения, результат можно считать весьма успешным, и определенная роль в этом принадлежит циклоферону.

Наш опыт использования циклоферона позволяет сделать вывод об его эффективности при лечении остро прогрессирующих форм туберкулеза и, следовательно, целесообразности включения в схему фармакотерапии на самых ранних сроках лечения.

В свете вышеизложенного очевидно, что современная фтизиатрия не может существовать в рамках «старых» методов лечения больных.

Появление такой проблемы, как ОПФТЛ, диктует необходимость расширения спектра как этиотропной терапии (за счет все более частого использования препаратов резервного ряда), так и патогенетической терапии. Использование циклоферона позволяет значительно повысить эффективность противотуберкулезной терапии, улучшить качество жизни пациентов и, в конечном итоге, сократить сроки лечения.

Иммуотропные эффекты цитофлавина в комплексной терапии больных туберкулезом легких

В связи с токсическим действием микобактерии туберкулеза, при попадании ее в организм отмечаются повреждения биологических мембран, в том числе и митохондрий. Этим изменениям сопутствует снижение активности энергетических ферментов цикла Кребса и окислительного фосфорилирования, являясь одним из звеньев иммунопатогенеза при туберкулезном процессе.

Иммунологический контроль при туберкулезной инфекции базируется на Th1 типе иммунного ответа. В процессе фагоцитирования микобактерии туберкулеза макрофагами и дендритными клетками индуцируется ИЛ-12 и продуцируется интерферон-гамма, играющий центральную роль в протективном иммунном ответе на микобактерию туберкулеза. Индивидуумы, имеющие дефекты гена интерферона-гамма или рецептора для интерферона-гамма, подвержены серьезным микобактериальным инфекциям, включая туберкулез.

Синергистом в отношении интерферона-гамма выступает ФНО-альфа, оказывающий влияние на гранулематозное воспаление. В отсутствие ФНО-альфа (или рецептора к нему) гранулематозный ответ является дефектным, формирующаяся гранулема дезорганизована, с меньшим количеством активированных макрофагов и эпителиоидных клеток. Вовлечение в гранулематозную реакцию нейтрофилов рассматривается как неблагоприятный прогностический признак. ИЛ-8, яв-

ляясь мощным хемоаттрактантом, обуславливает хемотаксис нейтрофилов в ткани, стимулируя их провоспалительную и прооксидантную активность, способствует массивному притоку активированных нейтрофилов в альвеолы, их дегрануляции, резко выраженной экссудации с последующим распадом ткани. Генерируемые активные радикалы кислорода и продукты их взаимодействия с оксидом азота, а также протеолитические ферменты нейтрофилов оказывают деструктивное действие на окружающие ткани.

В соответствии с современными представлениями о патогенезе туберкулеза процессы внутриклеточного метаболизма — митохондриальные, тиоловые и кальций-зависимые механизмы участвуют в реакциях апоптоза, приводящих к развитию остро прогрессирующих форм микобактериальной инфекции. При туберкулезе апоптоз имеет сложный, возможно двойственный эффект, уменьшая продукцию ИФН-гамма, ослабляет защитный эффект, способствуя персистенции инфекции. Апоптоз является важным регуляторным процессом при образовании гранулемы. При воспалении, вызванном микобактерией туберкулеза, апоптоз может усилить и/или ослабить воспалительные реакции, а также может способствовать внутриклеточной персистенции микобактерии.

Нами изучен цитокиновый ответ у больных туберкулезом легких при применении субстратного антиоксиданта «цитофлавин, раствор для внутривенного введения». Наблюдался 61 больной туберкулезом легких. Всем больным проводилась базовая противотуберкулезная полихимиотерапия. Больные были разделены на две группы: 1-я группа (контрольная, n = 30) получала стандартное лечение, 2-я («опытная», n = 31) получала в течение месяца помимо базисного лечения раствор цитофлавина (в дозе 10 мл внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора).

Цитофлавин — метаболическое средство, антиоксидант с цитопротекторным действием. Представляет собой сбалансированный энергетический комплекс на основе янтарной кислоты (10%), содержащий рибоксин (2%), никотинамид (1%), рибофлавина мононуклеотид натрия

(0,2%). Фармакологическая комбинация цитофлавина обусловлена их оптимальным взаимодействием и взаимообусловленностью в физиологических процессах.

Исследование цитокинов производилось в динамике: до и после терапии определяли уровень ИЛ-8, ИЛ-4, ИФН-гамма, ИФН-альфа, антител к ИФН-альфа, ФНО-альфа, рецепторного антагониста к ИЛ-1 (РАИЛ).

При анализе показателей цитокинового ответа больных туберкулезом легких выявлены различия, касающиеся содержания про- и противовоспалительных цитокинов. Особую смысловую нагрузку несет ИФН-гамма, ключевой провоспалительный цитокин, характеризующий ответ на микобактерии. Измерение содержания последнего в цельной крови используется в настоящее время как тест, альтернативный туберкулиновым пробам. ИФН-гамма повышен по сравнению с донорами на 50,3%. Повышен (в 2,6 раза) у больных туберкулезом и ИЛ-8, относимый к нейтрофилокинам, характеризующий интенсивность воспалительных реакций. Противовоспалительный цитокин ИЛ-4 соотносится с тяжестью деструктивных процессов в легких, у больных туберкулезом он составил 11,5 пг/мл, в то время как его значение у здоровых составляет 7,91 пг/мл ($p < 0,01$). С более низкой достоверностью отмечаются различия по ИФН-альфа, своеобразному дирижеру между врожденным и адаптивным иммунным ответом.

При стандартном лечении возрос (в 3 раза) уровень антител к ИФН-альфа, что является неблагоприятным признаком и соотносится с риском аутоиммунизации.

В результате терапии цитофлавином в цитокиновом спектре больных туберкулезом наблюдались положительные сдвиги, соотносящиеся с клиническими данными. Снижение симптомов интоксикации происходило на 16,4 дня раньше, чем в группе сравнения. Известно, что интоксикация влечет за собой тяжелые расстройства гомеостаза. Эндотоксины, активируя биологические системы организма, приводят к «метаболической анархии», которая служит причиной полиорганных нарушений, а «цитокиновый бум» отражает тяжесть интоксикационного синдрома при туберкулезе.

При применении цитофлавина уровень провоспалительного цитокина (ИЛ-8) снизился в 4,8 раза (с 13,33 пг/мл до 2,82 пг/мл), а концентрация ИФН-гамма в 1,4 раза (с 10,83 пг/мл до 7,83 пг/мл). ФНО-альфа, имевший изначально низкие значения, повысился в 4,2 раза (составив 1,01 пг/мл против 0,24 пг/мл), что является прогностически благоприятным признаком, так как этот цитокин играет одну из главных ролей в протективном иммунном ответе на микобактерию туберкулеза.

Об уменьшении интенсивности воспаления свидетельствует падение в 1,4 раза продукции ИЛ-4 и повышение в 1,4 раза РАИЛ (антагонист провоспалительного цитокина ИЛ-1).

Таким образом, изменения в цитокиновом статусе определяют тяжесть интоксикационного синдрома при туберкулезе легких.

Заключение

Применение циклоферона, обладающего иммунокорректирующим действием, способствует развитию иммунного ответа по Th1 типу (с повышенным содержанием ИЛ-1 β , ИФН-гамма и пониженным — ИЛ-4 и ИЛ-6), увеличивая содержание CD3+ и CD4+, а также соотношение CD4/CD8, что способствует полноценной элиминации МБТ из организма. Это проявляется более быстрыми темпами снижения интоксикационного синдрома, а также повышением эффективности лечения туберкулезного процесса (в том числе и больных с МЛУ МБТ) — ускорением темпов абациллирования и закрытия полостей распада у больных.

Циклоферон значительно снижает проявления ЭИ у больных туберкулезом с сопутствующими поражениями печени (особенно при сопутствующем ХГ), уменьшая содержание ВНиСММ в плазме и на эритроцитах, а также уменьшая величину всех показателей катаболического пула. Показано положительное влияние циклоферона на ряд показателей антиоксидантной системы. На фоне дополнительной терапии циклофероном отмечен рост ТДК и соотношения Вф/Оф аскорбатной системы крови, что говорит о его антиоксидантных свойствах.

Циклоферон обладает и гепатопротективными свойствами, уменьшая уровень общего билирубина и величину показателя тимоловой пробы, стабилизируя уровень активности биохимических маркеров цитолиза (АлАТ, АсАТ). Все вышеперечисленное позволяет рекомендовать его как средство патогенетической терапии туберкулезной инфекции.

У больных с сопутствующим хроническим вирусным поражением печени применение циклоферона способствует снижению репликативной активности вируса.

При включении циклоферона в терапию ОПФТЛ наблюдается более раннее абациллирование мокроты и снижение проявлений интоксикационного синдрома, а также хорошая положительная рентгенологическая динамика (рассасывание экссудативных проявлений, более раннее закрытие полостей распада).

Применение метаболического антиоксиданта цитофлавина позволяет снизить продолжительность интоксикационного синдрома, нормализуя цитокиновый статус больных туберкулезом легких. Препарат цитофлавин можно считать перспективным средством патогенетической терапии туберкулеза легких.

Резюме

Туберкулез назван экспертами ВОЗ «глобальной медико-социальной проблемой человечества». Ежегодно туберкулез уносит 2 миллиона жизней, при этом вновь заболевают 8 миллионов человек, а инфицировано микобактериями туберкулеза свыше 2 миллиардов человек, т.е. треть населения планеты. Характерной чертой современного течения туберкулеза является его сочетание с другими тяжелыми и социально значимыми инфекциями (ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С).

Феномен так называемой «множественной лекарственной устойчивости» становится препятствием для успешной полихимиотерапии. Поэтому основные усилия ученых сконцентрированы на изучении проблемы лекарственной устойчивости, где надежды на успех весьма незначительны в связи с чрезвычайно высокой скоростью мутаций различных штаммов микобактерий туберкулеза.

Вместе с тем наряду с проблемой множественной лекарственной устойчивости к различным противотуберкулезным препаратам существует другая — высокая устойчивость различных штаммов микобактерий туберкулеза к факторам естественной неспецифической резистентности организма, что определяется состоянием иммунной системы организма. В этой связи можно ожидать больших успехов, изучая механизмы, позволяющие повышать сниженную неспецифическую резистентность организма, в том числе с помощью препаратов, стимулирующих продукцию интерферонов, поскольку ключевым цитокином, обеспечивающим защиту от микобактерий туберкулеза, является интерферон-гамма. Стимуляцией гамма-интерферона обладает циклоферон, безопасный и эффективный препарат.

Циклоферон (метилглюкамина акридоацетат) включен в стандарт лечения больных туберкулезом органов дыхания (приказ Минздравсоцразвития № 572 от 21.07.06). За его разработку и внедрение в медицинскую практику группе специалистов присуждена премия Правительства РФ в области науки за 2003 г.

Опыт лечения туберкулеза легких показывает, что применение циклоферона способствует эффективной элиминации микобактерий, опосредуя такие клинические эффекты, как уменьшение симптомов интоксикации, ускорение темпов закрытия полостей распада и снижение бактериовыделения.

Препарат способствует снижению фибротических осложнений в пораженных легких, в том числе у больных остро прогрессирующими формами туберкулеза легких и с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий. Изучено влияние циклоферона на туберкулезное воспаление легких у пациентов с сочетанными гепатитами. Установлено, что применение циклоферона способствует изменению цитокинового спектра в сторону Th1 иммунного ответа.

Таким образом, циклоферон в комплексной терапии больных туберкулезом легких позволяет улучшить оказание медицинской помощи этой категории больных, повышая качество их жизни.

Список литературы

1. Баласанянц Г. С. Остро прогрессирующий туберкулез легких // Большой целевой журнал о туберкулезе. 1999. №6. С.32–35.
2. Белянина А. В., Цветкова Е. В., Попов М. Ю., Иванов А. К., Радченко В. Г. Эффективность гепатопротективной терапии больных туберкулезом легких с вирусным и токсическим поражением печени // Научные труды Всероссийской научно-практической конференции 29–31 октября 2008 года / Под ред. чл.-корр. РАМН Ю. Н. Левашева. СПб., 2008. С. 17–20.
3. Браженко Н. А., Браженко О. Н. Фтизиопульмонология. М., 2006.
4. Ерохин В. В., Земскова З. С., Шилова М. В. Патологическая анатомия туберкулеза. М., 2000.
5. Ивлева С. Р. Использование препарата циклоферон в терапии остро прогрессирующих форм туберкулеза легких // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. И. Мечникова. 2006. № 1. С. 213–215.
6. Клиническая иммунология: учебник для студентов медицинских вузов / Под. ред. А. В. Караулова. М.: Медицинское информационное агентство, 1999. С. 399–405.
7. Кноринг Б. Е. Состояние иммунитета и уровень цитокинов для оценки течения туберкулеза легких: пособие для врачей. СПб. 1998.
8. Лазаренко Л. Л. Методы иммунокорригирующей терапии при прогрессирующем туберкулезе легких // Циклоферон в клинической пульмонологии / Пособие для врачей. Санкт-Петербург. 2005.
9. Лазаренко Л. Л., Суханов Д. С. Антиоксиданты и иммуностропные препараты в терапии больных туберкулезом легких // Врач. 2005. №9. С. 65–68.
10. Лазаренко Л. Л., Шкурупий В. А., Коваленко А. Л., Суханов Д. С., Романцов М. Г. Цитофлавин — препарат патогенетической терапии туберкулеза легких // Врач. 2007. № 10.
11. Мишин В. Ю. Диагностика и химиотерапия туберкулеза органов дыхания // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2005. № 3.

12. Муромцева А. А., Коваленко А. А., Сологуб Т. В. Опыт лечения гепатопатий у больных туберкулезом // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. И. Мечникова. 2004. №3.

13. Перельман М. И., Корякин В. А., Богадельникова И. В. Фтизиатрия. Учебная литература для студентов медицинских вузов. М., Медицина, 2004.

14. Романцов М. Г., Коваленко А. Л. Туберкулезная интоксикация (информационное письмо для врачей). СПб. 2004.

15. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / Под редакцией Ю. Н. Левашева, Ю. М. Репина. СПб.: ЭЛБИ-СПб. 2006.

16. Стаханов В. А. Применение неспецифической иммунотерапии в комплексном лечении больных туберкулезом легких // Пособие для врачей. М., 2006.