

- детей: определение антител в сыворотке крови, плевральной жидкости и слюне // Там же.— 1990.— № 2.— С.17—21.
14. Федоров А.М. Щадящие методы диагностики и лечения острых пневмоний у детей: Автореф. дис. ... д-ра.— М., 1992.— 36 с.
15. Феклисова Л.В., Новохиенова В.А., Шебекова В.М. и др. Современные аспекты диагностики и лечения легионеллезных, хламидийных, микоплазменных и пневмоцистных поражений респираторного тракта у детей // Педиатрия.— 1995.— № 1.— С.23—27.
16. Шамансурова Э.А. Респираторный хламидиоз у детей: Автореф. дис. ... канд.— М., 1988.— 21 с.

17. Kleemola M., Sailkku P., Visakorpi R. et al. Epidemics of pneumonia caused by TWAR, a new Chlamidia organism in military trainees in Finland // J. Infect. Dis.— 1988.— Vol. 157, № 2.— P.230—236.
18. Robbins J., Clancy R. Hemophilus influenzae and Streptococcus pneumoniae // Acute Respiratory Infections in Childhood: Proceedings of an International Workshop.— Sydney, 1989.— P.177—178.

Поступила 31.08.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.24-002.5-085

*И.В.Богдельникова, М.В.Калинина, Н.Г.Балта, М.П.Грачева, М.В.Шестерина,
М.И.Перельман*

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ ИНФИЛЬТРАТИВНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

ММА им.И.М.Сеченова, РНИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, Москва

INDIVIDUAL TREATMENT TACTICS FOR THE PULMONARY INFILTRATIVE TUBERCULOSIS

I.V.Bogadelnikova, M.V.Kalinina, N.G.Balta, M.P.Grachiova, M.V.Shesterina, M.I.Perelman

Summary

Surgery is performed for treating the pulmonary tuberculosis only when long-term chemotherapy is ineffective. However this can be reconsidered for some patients with the infiltrative tuberculosis. The decision is grounded by the studied mechanism of the tuberculous inflammation development together with a common origin of a collagen and early pneumosclerosis around the caseous necrotic zones. This causes aggravation of the chemiospecimen penetration into tuberculous foci. At the same time bactericidal activity of alveolar macrophages reduces. Thus the process preserves activity but takes on flabby and torpid course. Its dynamics together with the pneumosclerosis origin are controlled by the examination of the sputum cytogram, the bactericidal activity of alveolar macrophages as well as the contents of the malonic dialdehyde, histamine and serotonin. By the 4th month of the treatment the high values of these indexes on the background of a corresponding X-ray picture can be considered an indication for a minor pneumonectomy. By December 1995 fifteen of the 72 examined patients had been successfully operated. The surgery at an early stage advances a more prompt and effective pulmonary tuberculosis treatment. Surgery can be a cure alternative to a long and continuous chemotherapy.

Резюме

В лечении туберкулеза легких хирургические методы применяются лишь при неэффективности длительной химиотерапии. Однако в отношении ряда больных инфильтративным туберкулезом такое положение может быть пересмотрено. Основанием для этого являются изученные закономерности течения туберкулезного воспаления с нередким образованием коллагена и ранним возникновением фиброза вокруг казеозно-некротических зон. В результате ухудшается проникновение химиопрепаратов в туберкулезные очаги и фокусы. Одновременно снижается бактерицидная активность альвеолярных макрофагов. Процесс сохраняет активность, но приобретает вялое, торпидное течение. Контроль за его динамикой и образованием фиброза осуществляется исследованием цитограммы лаважной жидкости, бактерицидной активности альвеолярных макрофагов, а также малонового диальдегида, гистамина и серотонина крови. Их высокий уровень к 4-му мес лечения на фоне соответствующей рентгенологической картины может рассматриваться как показание к малой резекции легкого. К декабрю 1995 года из 72 обследованных больных успешно оперированы 15 человек. Хирургическое вмешательство на раннем этапе способствует более быстрому и эффективному лечению туберкулеза легких и может быть методом, альтернативным длительной и непрерывной химиотерапии.

Цитограмма БАЛЖ и бактерицидность АМ у больных инфильтративным туберкулезом легких

Группа	Клеточный состав, %		НСТ-тест, ЕД
	АМ	нейтрофилы	
1-я	60,1±5,8	26,2±5,8	133,6±19,8
2-я	83,5±6,6	4,4±1,7	69,1±17,9
p	>95%	>95%	>95%

Всемирная организация здравоохранения в своих многочисленных официальных документах проводит генеральную линию на стандартизацию лечебной тактики при туберкулезе легких. По-видимому, такая линия целесообразна для слаборазвитых и развивающихся стран. Однако наши клинические принципы часто вступают в противоречие с этим положением.

В настоящей статье мы делаем попытку подчеркнуть целесообразность не стандартной, а индивидуализированной лечебной тактики с использованием хирургических методов в лечении ряда больных туберкулезом легких.

До сих пор в лечении туберкулеза действуют определенные стереотипы, согласно которым хирургические вмешательства рекомендуются лишь в случаях, когда длительное применение терапевтических средств оказывается безуспешным. В связи с этим часто необоснованно увеличивается срок стационарного этапа лечения, развиваются осложнения, в связи с длительным комбинированным использованием противотуберкулезных химиопрепаратов, затрудняется психологическая и социальная адаптация пациентов, страдающих туберкулезом [2,4,5].

В 1989 г. *М.И.Перельманом и соавт.* были опубликованы результаты лечения 87 пациентов, у которых хирургические вмешательства по поводу туберкулеза легких в связи с ошибочным дооперационным диагнозом были выполнены в различных общехирургических учреждениях Москвы без предшествующей химиотерапии. Результаты оказались вполне удовлетворительными. Обострение туберкулеза наблюдалось только у 2 человек, уклонявшихся от проведения послеоперационной химиотерапии.

Отмеченные результаты явились основанием для дальнейшего изучения возможностей более раннего хирургического вмешательства у больных с впервые выявленным туберкулезом легких.

К настоящему времени проведено наблюдение, обследование и лечение группы из 72 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. У большинства из них процесс был односторонний. Протяженность поражения легких у 36 больных не превышала 1—2 сегментов. Деструкция легочной ткани выявлена у 55 человек, бактериовыделение — у 54.

Специальные исследования включали определение комплекса показателей, которые отражают активность туберкулезного процесса и динамику фиброобразования, а также бактерицидный потенциал альвеолярных макрофагов. Последний характеризует эффективность разрушения микобактерий туберкулеза и выраженность рассасывания специфических изменений. Одновременно исследовали клеточный состав бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ). В крови определяли содержание малонового диальдегида — одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов (метод *K.Saton*, 1978). Исследовали также концентрацию гаптоглобина — одного из белков острой фазы воспаления (метод *J.Korinec*, 1963), серотонина (метод *Г.Ф.Оксенкруга*, 1969) и гистамина (метод *Shore et al.*, 1959). Определение содержания

малонового диальдегида, серотонина и гистамина проводили при поступлении в клинику, через 2 и 4 мес после начала лечения.

Бронхоальвеолярный лаваж, исследование клеточного состава бронхиального содержимого и определение бактерицидной активности макрофагов проводили однократно при поступлении больных в клинику. Полученную при бронхоскопии лаважную жидкость центрифугировали в течение 10 мин при 1000 об/мин, осадок разводили средой № 199, в камере Горяева подсчитывали общее число клеток, процентное содержание альвеолярных макрофагов (АМ) и нейтрофилов. Бактерицидность АМ оценивали по НСТ-тесту спектрофотометрически и выражали в единицах оптической плотности [1].

Комплексное лечение больных проводили в условиях стационара (РНИИ ФП МЗ РФ). Основным методом лечения была комбинированная антибактериальная химиотерапия, в основном стрептомицином (1,0), изониазидом (0,6), рифампицином (0,45) и пиперазидом (1,5). При определенных показаниях использовали средства патогенетического воздействия — антиоксиданты, эндобронхиальное лазерное излучение, иммуномодуляторы. Хирургические методы лечения применены у 15 больных.

Выявлена зависимость между изученными диагностическими показателями и особенностями течения туберкулеза. По соотношению клеточных элементов в БАЛЖ установлено наличие двух групп больных. 1-ю группу составили больные с содержанием нейтрофилов более 10%, 2-ю — пациенты, имевшие в цитограмме БАЛЖ менее 10% нейтрофилов (табл.1). У больных 1-й группы на фоне консервативного лечения наблюдалось выраженное рассасывание инфильтративных изменений, уменьшение и в дальнейшем закрытие полостей распада, прекращение бактериовыделения. У больных 2-й группы, несмотря на комплексную консервативную терапию, рассасывание инфильтративных изменений было незначительным, преобладали процессы уплотнения, отмечалась тенденция к ранней инкапсуляции патологических образований. В последующем положительные результаты лечения у этих больных были получены только при использовании хирургических методов. По-видимому, высокое содержание нейтрофилов в БАЛЖ характерно для больных с истинно свежим инфильтративным процессом в легочной ткани, при котором перифокальная

Таблица 2

Содержание гаптоглобина, малонового диальдегида, гистамина, серотонина у больных инфильтративным туберкулезом легких в процессе лечения

Группа больных	До лечения	Через 2 мес.	Через 4 мес.
Гаптоглобин (г/л)			
1-я	2,83±0,13	1,61±0,43	1,50±0,17
2-я	2,83±0,13	1,66±0,30	1,44±1,15
p	<95%	<95%	<95%
Малоновый диальдегид (нмоль/л)			
1-я	7,22±0,25	5,05±0,35	4,08±0,46
2-я	7,22±0,25	6,64±0,38	8,57±0,58
p	<95%	<95%	>95%
Гистамин (мкмоль/л)			
1-я	0,55±0,02	0,42±0,04	0,44±0,04
2-я	0,55±0,02	0,53±0,08	0,57±0,03
p	<95%	<95%	>95%
Серотонин (мкмоль/л)			
1-я	1,19±0,05	1,15±0,06	1,03±0,17
2-я	1,19±0,05	1,19±0,12	1,34±0,14
p	<95%	<95%	<95%

зона неспецифического воспаления захватывает сегменты легкого, прилежащие к основной зоне поражения. В случае тенденции к отграничению и инкапсуляции очага воспаления, как это бывает при процессах большей давности, перифокальная воспалительная реакция выражена слабо и содержание нейтрофилов в БАЛЖ близко к нормальному.

Бактерицидная активность АМ у больных 1-й группы достоверно превышала бактерицидную активность макрофагов у больных 2-й группы, что, по-видимому, явилось одной из причин различной эффективности лечения больных.

Низкие показатели бактерицидной активности АМ мы склонны объяснять следствием истощения бактерицидного потенциала и функциональной "усталостью" клеток, что также соответствует значительной давности процесса и слабо выраженной тенденции к рассасыванию воспалительных изменений в процессе консервативной терапии.

Исследование содержания гаптоглобина, малонового диальдегида, гистамина и серотонина в начале лечения выявило высокий уровень биохимических показателей у всех больных инфильтративным туберкулезом легких. При следующих исследованиях их динамика оказалась различной. Уровень гаптоглобина через 2 мес. нормализовался и сохранялся в пределах нормальных значений (норма $1,84 \pm 0,13$ г/л) к 4 мес. лечения у всех больных, независимо от выраженности рассасывания инфильтративных изменений в легочной ткани (табл.2).

Содержание малонового диальдегида, гистамина и серотонина в крови больных через 2 и 4 мес. лечения существенно различалось в зависимости от результа-

тов лечения. У больных с выраженной положительной динамикой (1-я группа) через 4 мес. лечения уровень малонового диальдегида был достоверно ниже, чем у больных со слабым рассасыванием воспалительных изменений и тенденцией к раннему отграничению патологических образований (2-я группа) — см. табл.2

У больных 1-й группы к 4 мес. лечения отмечалось достоверно более низкое содержание гистамина и одновременно тенденция к более низкому уровню серотонина в крови по сравнению с данными у больных 2-й группы (см. табл.2).

Результаты биохимических исследований позволяют объяснить недостаточную эффективность лечения избыточным образованием коллагена. Раннее отграничение и инкапсуляция патологических образований препятствуют проникновению лекарственных веществ в зону поражения и определяют малую эффективность консервативной терапии.

Высокое содержание малонового диальдегида, гистамина и серотонина после 2 мес. лечения является неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о низкой эффективности проводимой терапии. В этих случаях целесообразно дополнительное использование антиоксидантов в качестве средств патогенетического воздействия. Сохранение этих показателей на высоком уровне к 4 мес. лечения может рассматриваться как показание к хирургическому лечению.

Выявленные биохимические закономерности использованы при определении показаний к хирургическому лечению у 15 больных инфильтративным туберкулезом легких. Всем больным произведены экономные (малые) резекции легких. Гистологические исследования подтвердили наклонность к отграничению и инкапсуляции патологических образований. При исследовании резектатов обнаружены ограниченные участки казеозно-ацинозной пневмонии, окруженные сливающимися казеозно-клеточными гранулемами и формирующейся фиброзной капсулой. Перифокальные экссудативные изменения отсутствовали или были слабо выражены. В окружающей легочной ткани имелись признаки пневмосклероза. Послеоперационный период протекал без осложнений. Общая длительность стационарного лечения составила около 4,5 мес. Дальнейшее наблюдение в сроки от 1 года до 3 лет свидетельствует о достижении клинического эффекта у всех оперированных больных.

Заключение

Результаты исследований свидетельствуют о целесообразности индивидуализации лечебной тактики при инфильтративном туберкулезе легких. Исследования клеточного состава БАЛЖ и бактерицидной активности альвеолярных макрофагов в определенной степени позволяют до начала лечения прогнозировать эффективность консервативной терапии. Если содержание нейтрофилов в цитограмме БАЛЖ меньше 10%, а бактерицидная активность макрофагов по данным НСТ-теста не превышает 70 ЕД, возможности консервативной противотуберкулезной терапии пред-

ставляются весьма ограниченными. В этой ситуации существенное значение приобретает изучение ряда биохимических показателей (малоновый диальдегид, серотонин и гистамин), позволяющих уточнить показания к хирургическому вмешательству и определить рациональные сроки для его проведения. У ряда больных инфильтративным туберкулезом использование хирургического вмешательства на ранних этапах лечения является методом, альтернативным длительной и непрерывной химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грачева М.П. и др. Способ определения показаний к хирургическому лечению больных инфильтративным туберкулезом легких: А.с. 1668947 СССР.
2. Перельман М.И., Приймак А.А., Демидов Б.С. и др. // Пробл. туб.— 1987.— № 5.— С.3—5.
3. Перельман М.И., Кравцова И.В. // Там же.— 1989.— № 11.— С.19—22.
4. Раннее применение хирургических вмешательств у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких: Метод. рекомендации / Репин Ю.М. и др.— М., 1982.
5. Стрельцов В.П. // Пробл. туб.— 1987.— № 2.— С.3—5.

Поступила 14.02.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК [615.281:579.873.21]—015.2

Г.Н.Можокина, Н.С.Смирнова, Т.Н.Левченко

ВЛИЯНИЕ МАКСАКВИНА НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА

Российский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии МЗ РФ, Москва

INFLUENCE OF MAXAQUIN (LOMEFLOXACIN) ON ULTRASTRUCTURE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

G.N.Mozhokina, N.S.Smirnova, T.N.Levchenko

Summary

The influence of Maxaquin (Lomefloxacin) on the structure of mycobacterium tuberculosis strain H37Rv was studied *in vitro*. At 0.5 mkg/ml concentration of maxaquin during 24 hours the disorders in lipid capsule covering the microorganisms and in intercellular cooperation were marked. At 10 mkg/ml concentration of maxaquin there were profound destructive alterations in colony architecture and cell ultrastructure. Under maxaquin influence there were destruction of cell membrane, desorganisation of cytoplasm and organoids of mycobacteriums and lost of their viability.

Резюме

In vitro изучено влияние максаквина в широком диапазоне терапевтических концентраций на анатомию микобактерий туберкулеза лабораторного штамма H37Rv. При воздействии максаквина в концентрации 0,5 мкг/мл в течение суток наблюдалось разрушение липидного капсульного покрова колоний и нарушение взаимодействия клеток. С увеличением концентрации препарата до 10 мкг/мл отмечались изменения в архитектонике колоний и ультраструктуре клеток. Под влиянием максаквина происходило разрушение цитоплазматической мембраны, дезорганизация цитоплазмы и органоидов микобактерий с потерей ими жизнеспособности.

Максаквин (лемефлоксацина гидрохлорид) — дифторированный препарат хинолонового ряда, обладающий активностью *in vitro* в отношении микобактерий туберкулеза [3,5]. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) максаквина колеблется в диапазоне 0,5—4,0 мкг/мл. Первый клинический опыт применения максаквина для лечения больных туберкулезом легких показал преимущества схем комплексной терапии с включением этого препарата, особенно в случаях лекарственной устойчивости возбудителя к основным противотуберкулезным средствам [4]. В связи с этим

представляет большой интерес изучение тонких механизмов действия максаквина на микобактерии. В литературе практически отсутствуют данные по морфологическим изменениям в клетках микобактерий туберкулеза под влиянием фторхинолонов и максаквина, в частности, большинство работ *in vitro* касаются только определения величины МПК и МБК.

Для выяснения механизма действия максаквина на микобактерии туберкулеза нами были использованы методы электронной микроскопии. Культуру микобактерий туберкулеза штамма H37Rv для этих исследо-