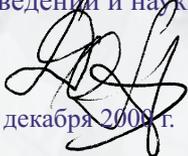


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**СОГЛАСОВАНО**

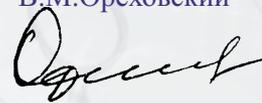
Заместитель начальника  
Главного управления кадровой политики,  
учебных заведений и науки Н.И. Доста



26 декабря 2000 г.

**УТВЕРЖДАЮ**

Первый заместитель  
министра здравоохранения  
В.М.Ореховский



26 декабря 2000 г.

Регистрационный № 176-0012

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ  
ОСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА  
ЛЕГКИХ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ**

**Минск 2000**

**[Перейти к оглавлению](#)**

**Учреждение-разработчик:** НИИ пульмонологии и фтизиатрии

**Авторы:** д-р мед. наук Г.Л. Гуревич, д-р мед. наук Л.К. Суркова, В.В. Борщевский, канд. мед. наук Е.М. Скрягина, М.И. Дюсьмикеева, А.Г. Василевский, Н.В. Моновицкая

**Рецензенты:** доц. П.С. Кривонос, д-р мед. наук, проф. М.Н. Ломако, д-р мед. наук, проф. В.С. Коровкин

Методические рекомендации касаются лечебно-профилактических и морфологических аспектов остро прогрессирующих форм туберкулеза органов дыхания. Комплексно рассмотрены причины формирования, патогенез и морфогенез острого прогрессирования, клиника, диагностика и лечение казеозной пневмонии и других остroteкущих форм туберкулеза.

Подробно проанализированы возможности раннего распознавания данного заболевания в условиях поликлиники или общесоматического стационара. Даны рекомендации по комплексному лечению казеозной пневмонии с использованием резервных противотуберкулезных препаратов, иммуномодуляторов и физических факторов с учетом тяжести состояния больного и лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Большое внимание уделено показаниям к хирургическому лечению данной категории больных.

Методические указания предназначены для врачей фтизиатров, а также для широкого круга врачей терапевтического профиля.

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в качестве официального документа.

# Оглавление

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>   | <b>6</b>  |
| <b>1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ И ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА<br/>ОСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА .....</b>       | <b>8</b>  |
| <b>2. ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ<br/>ОСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА .....</b>      | <b>12</b> |
| <b>3. ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ<br/>ПРИ ОСТРОМ ПРОГРЕССИРОВАНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА .....</b>          | <b>18</b> |
| 3.1. Общая морфологическая характеристика прогрессирования туберкулезного процесса .....                    | 18        |
| 3.2. Морфологические критерии острого и умеренного (вялого) прогрессирования. ....                          | 20        |
| 3.3. Морфологические особенности прогрессирования при разных клинических формах туберкулеза<br>легких ..... | 22        |
| 3.4. Патоморфология казеозной пневмонии .....   | 28        |
| <b>4. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ОСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИМИ<br/>ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ .....</b>           | <b>31</b> |
| <b>5. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИХ<br/>ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ .....</b>            | <b>32</b> |
| <b>6. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ КАЗЕОЗНОЙ ПНЕВМОНИИ В СТАЦИОНАРАХ<br/>ОБЩЕЙ ЛЕЧЕБНОЙ СЕТИ .....</b>           | <b>39</b> |
| <b>7. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОФТЛ .....</b>  | <b>44</b> |
| 7.1. Основные принципы лечения больных ОФТЛ .....   | 46        |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>   | <b>55</b> |
| Овомин .....  | 58        |
| Лейкинферон .....   | 60        |
| Полиоксидоний .....   | 61        |
| Ронколейкин .....   | 62        |
| Рибомунил .....   | 64        |
| КВЧ-терапия .....   | 66        |
| Надвенное лазерное облучение крови .....  | 67        |

## **ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ВЛОК — внутривенное лазерное облучение крови

ВПГ — вирус простого герпеса

ДОТС — перевод международной аббревиатуры DOTS — Directly Observed Treatment Short-course chemotherapy — стандартизированная контролируемая химиотерапия с укороченным сроком лечения у впервые выявленных и повторно леченных больных туберкулезом

ИКК — иммунокомпетентные клетки

ИЛ-2 — интерлейкин-2

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

КП — казеозная пневмония

КУМ — кислотоустойчивые микобактерии

ЛУ — лекарственная устойчивость

ЛЧ — лекарственная чувствительность

МБТ — микобактерии туберкулеза

МЛУ — множественная лекарственная устойчивость

МФС — макрофагально-фагоцитарная система

ОП — острое прогрессирование

ОФТЛ — остро прогрессирующие формы туберкулеза легких

ПЛУ — первичная лекарственная устойчивость

ПТП — противотуберкулезные препараты

СМФ — система мононуклеарных фагоцитов

ФКТ — фиброзно-кавернозный туберкулез (легких)

ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$

ЦМВ — цитомегаловирус

CD4<sup>+</sup> — Т-хелперы

## **ВВЕДЕНИЕ**

В последние годы в Республике Беларусь и многих других странах мира отмечается неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу. Наблюдается существенное изменение клинико-морфологических проявлений болезни в сторону появления и постепенного увеличения удельного веса остро начинающихся и быстро прогрессирующих деструктивных форм туберкулеза по типу скоротечной чахотки, описанной в начале и середине XX века. После открытия основных ПТП в течение многих десятилетий остро прогрессирующие формы заболевания практически не регистрировались, а сами понятия «казеозная пневмония» и даже «милиарный туберкулез» были исключены из клинической классификации туберкулеза вплоть до 1992 г.

Вышеуказанные варианты клинического течения специфического процесса в последние годы получили название ОФТЛ. Анализ качества клинической диагностики ОФТЛ, по данным патолого-анатомических вскрытий, свидетельствует о значительной трудности и поздних сроках диагностики, а также недовыявлении КП, особенно при развитии ее как осложнения других форм туберкулеза.

Эти факты поставили перед фтизиатрами и врачами общей практики ряд задач, касающихся ранней диагностики и оптимизации лечения данной категории больных. До настоящего времени дискуссионными являются вопросы о возможности использования у больных с ОФТЛ стандартных режимов химиотерапии, рекомендованных экспертами ВОЗ в рамках международной стратегии ДОТС, о патогенезе и морфогенезе ОП туберкулезной инфекции, роли неспецифической микрофлоры в развитии данного патологического процесса. Нет единых международных подходов и критериев установления диагноза ОФТЛ, показаний и сроков хирургического лечения больных КП. В настоящее время в Республике Беларусь отсутствует учет всех случаев остропрогрессирующего течения туберкулеза легких и анализ эффективности курации данной категории больных. Отсутствие международного консенсуса сделало необходимым создание собственных программ и руководств по вопросам диагностики и лечения ОФТЛ с учетом национальных и местных особенностей.

По данным многолетних научных исследований, проведенных в НИИ пульмонологии и фтизиатрии с использованием клинического материала, и результатов патоморфологических вскрытий за период 1981–1988 и 1991–1998 гг., выявлен суммарный рост частоты ОФТЛ более чем в 2 раза. В настоящее время ОФТЛ регистрируются у 7–9% впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. В структуре ОФТЛ больные КП составляют в среднем  $14,6 \pm 1,8\%$ , что отчасти отражает гиподиагностику этой клинической формы. По данным клиники ЦНИИ туберкулеза (Москва), КП как самостоятельная форма среди больных ОФТЛ занимает первое место (45,6%). Удельный вес первичной КП увеличился с 1997 по 1999 г. с 12,0 до 15,5%. Установлено также, что остропрогрессирующее течение туберкулеза является главной причиной роста (до 15,4%) смертности впервые выявленных больных в первый год наблюдения. В структуре этой смертности ОФТЛ составляют более 90%.

## **1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ И ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА ОСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА**

В современных эпидемиологических условиях эволюция туберкулеза легких характеризуется развитием ОП различных по генезу клинических форм, как ограниченных (инфильтративная, туберкулема, кавернозная, очаговая), так и распространенных (первичный комплекс, диссеминированная, миллиарная, фиброзно-кавернозная) (см. **рис. 1**). Основным патолого-анатомическим проявлением ОФТЛ является КП как самостоятельная форма и как осложнение (фаза ОП) туберкулеза легких. В структуре летальности от остропрогрессирующего туберкулеза на долю двух патогенетических вариантов КП приходится до 90% всех случаев смерти вследствие ОФТЛ.

Ограниченные формы туберкулеза легких в процессе ОП эволюционируют в КП, которая выступает как самостоятельная форма при формулировке основного диагноза. Развитие КП при распространенных деструктивных формах туберкулеза расценивается как признак ОП другой основной формы туберкулеза (рис. 1).

В этом случае при формулировке диагноза КП указывается как тканевая реакция преимущественно альтеративного туберкулезного воспаления при ОП основной формы туберкулеза. Чаще всего в настоящее время наблюдается ОП ФКТ. По данным аутопсии, за последние 10 лет частота выявления распространенной КП, развившейся вследствие прогрессирования ФКТ, возросла в 3 раза и достигает  $60,6 \pm 8,5\%$ .

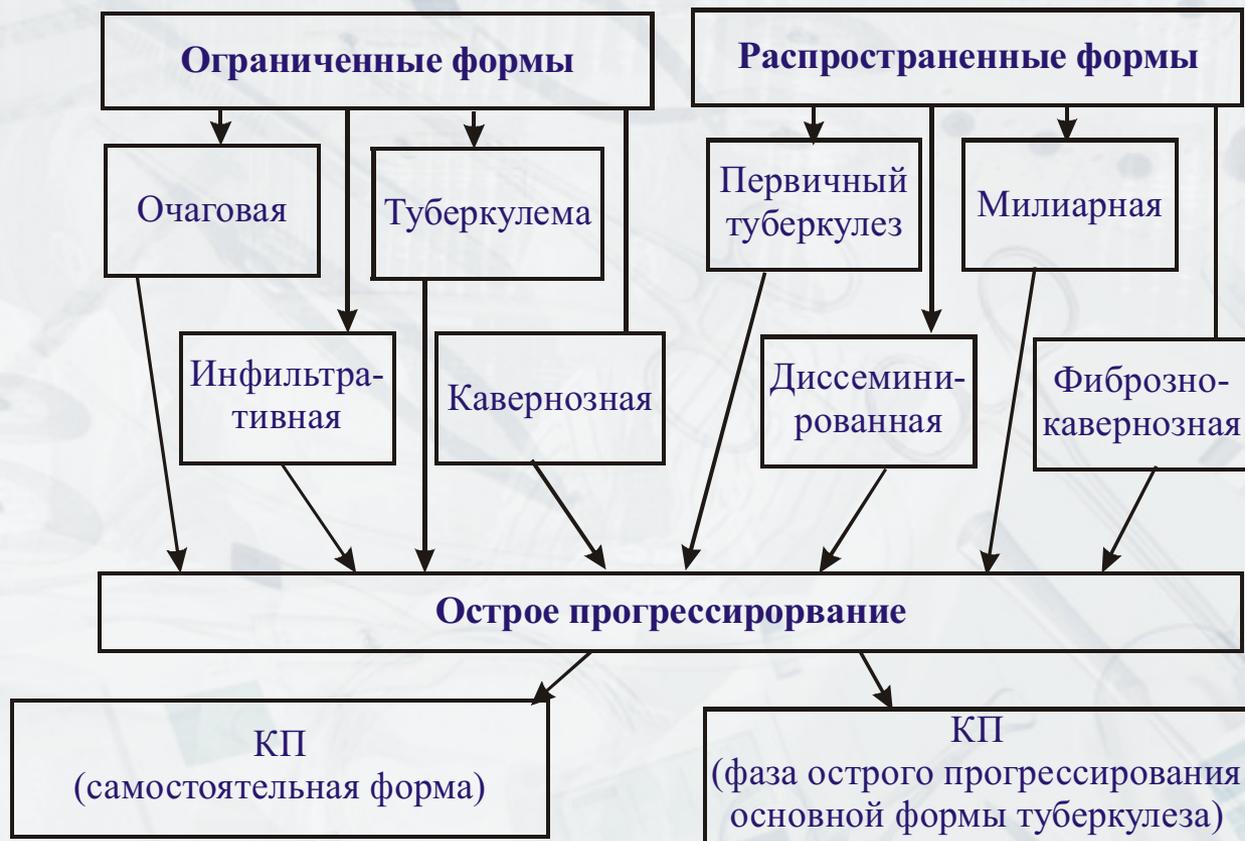


Рис. 1. Эволюция туберкулеза легких в современных условиях

С учетом вышеизложенного, можно рекомендовать в качестве примера следующие варианты формулировки клинического диагноза при ОФТЛ:

- верхнедолевая КП левого легкого с распадом. Кахексия. МБТ + (плюс) всеми методами. МЛУ возбудителя.
- двусторонняя КП. МБТ + (плюс) всеми методами.
- диссеминированный туберкулез в фазе распада и ОП. МБТ + (плюс) всеми методами.
- ФКТ верхней доли правого легкого в фазе ОП, осложненный КП в обоих легких с распадом. МБТ + (плюс) всеми методами.

С клинико-морфологических позиций сохранение в диагнозе названия исходных клинических форм оправдано тем, что процесс в легких может носить еще обратимый характер и рациональная химиотерапия способна стабилизировать или даже купировать туберкулезное воспаление. С другой стороны, в случае ФКТ надо понимать, что данный хронический инфекционный процесс всего макроорганизма остается основным заболеванием, в то время как КП является тканевой реакцией ОП, то есть осложнением ФКТ.

Кроме того, к остропрогрессирующим формам туберкулеза относится генерализованный туберкулез, в том числе острый туберкулезный сепсис и милиарный туберкулез.

Общими клиническими признаками ОФТЛ, объединяющими различные по генезу клинические формы, являются острое начало заболевания, наличие выраженного интоксикационного синдрома, кашля с выделением гнойной или слизисто-гнойной мокроты, быстрое развитие деструктивных изменений и появление новых очагов бронхогенного (или гематогенного) засева в интактных участках легких, выраженный иммунодефицит, кахексия на фоне параспецифической легочно-сердечной недостаточности.

С учетом рекомендаций пленума правления научно-медицинской ассоциации фтизиатров, состоявшегося в 1998 г. в Казани, можно дать определение остропрогрессирующих форм туберкулеза как различных по генезу, обширных казеозно-деструктивных поражений легочной ткани с появлением очагов бронхогенного или лимфогематогенного засева, развившихся на фоне иммунодефицита, дисбаланса и недостатка метаболических факторов реактивности организма, характеризующихся выраженными проявлениями интоксикационного синдрома, быстрым размножением микобактериальной популяции и прогрессирующим течением заболевания, нередко с летальным исходом.

Клиницисты предлагают различать первичное прогрессирование у впервые выявленных больных и вторичное прогрессирование у лиц с обострениями, рецидивами туберкулезного процесса и хроническими формами туберкулеза.

## **2. ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА**

В основе современной концепции патогенеза ОФТЛ, в частности КП, лежит выраженный иммунодефицит, связанный с повышенным апоптозом (гибелью) ИКК и глубокими структурно-метаболическими и функциональными нарушениями СМФ и Т-клеточного звена иммунитета, развивающийся при массивном и бурном размножении в организме МБТ. Токсины МБТ, вызывая внутриклеточные метаболические нарушения в ИКК, ведут к системному мембраноповреждающему эффекту, что в свою очередь приводит к нарушению кооперации ИКК, особенно моноцитов и  $CD4^+$  лимфоцитов, снижению их функциональной активности.

Функционально неполноценные ИКК, попадая в зону туберкулезного воспаления в легких, быстро и в большом количестве разрушаются с выделением ферментов лизосом, простагландинов, ФНО- $\alpha$  и активаторов фибринолиза, которые способствуют быстрому развитию обширных казеозно-деструктивных изменений и создают условия для массивного размножения МБТ.

Доказано, что при массивном и бурном размножении микобактериальной популяции МБТ начинают активно продуцировать такие компоненты как липоарабиноманнан (комплексный полисахарид), феноликоглюколипид-1 и сульфатиды (корд-фактор), которые угнетают защитные функции СМФ, в частности образование радикалов кислорода, реактивных продуктов азота и некоторые другие компенсаторные механизмы. Функциональная неполноценность ИКК в свою очередь способствует бурному размножению микобактерий. Образуется порочный круг, разорвать который можно только при подавлении размножения и уничтожении в тканях организма возбудителя туберкулеза.

Необходимо отметить, что при ОФТЛ микобактериальная популяция характеризуется высокой жизнеспособностью, повышенной вирулентностью, быстрыми темпами роста колоний на питательных средах (в среднем  $1,2 \pm 0,2$  мес.), а также высоким удельным весом лекарственно-резистентных микобактерий. Кроме того, в настоящее время установлено, что КП этиологически обусловлена размножением в организме массивного количества популяций типичных и полирезистентных вирулентных МБТ в ассоциациях с неспецифической микробной флорой и условно-патогенными грибами.

Таким образом, важной особенностью современной КП является сочетание устойчивости и вирулентности МБТ, а также раннее присоединение патогенной неспецифической флоры, приводящее к развитию гнойной пневмонии с абсцедированием.

Многие исследователи отводят важную роль в патогенезе КП нарастанию процессов аутоиммунизации и иммунокомплексного повреждения легочной ткани.

Особые характеристики микробной популяции и значительный иммунодефицит обуславливают и поддерживают патофизиологические механизмы острого специфического воспалительного процесса. Наиболее характерным из них является интоксикация, провоцирующая в свою очередь развитие мультиорганных поражений и сложный комплекс многокаскадных метаболических нарушений.

Согласно концепции этиопатогенеза КП в современных условиях, возможны три варианта ее развития:

1. КП впервые остро развивается при экзогенной суперинфекции большим количеством МБТ при наличии угнетенного иммунитета. В этом случае среди больных преобладают молодые люди до 25–30 лет.

2. КП является результатом эндогенной реактивации скрыто протекающей туберкулезной инфекции при персистировании в организме биологически активных остаточных туберкулезных изменений. Среди больных преобладают лица старше 30–35 лет, у которых имеются посттуберкулезные изменения в легких или других органах.

3. КП возникает при ОП другой формы туберкулеза.

С морфологических позиций, КП — это туберкулезная пневмония, характеризующаяся преобладанием альтеративного и альтеративно-экссудативного туберкулезного воспаления легких, острым безудержным прогрессирующим течением с высокой скоростью распространения процесса и ранним распадом с формированием острых пневмониогенных и секвестрирующих каверн (в 50% наблюдений). Установлено, что в 53–75% случаев КП развивается на фоне первично выявленного инфильтративного туберкулеза легких.

В зависимости от распространенности альтеративного туберкулезного воспаления выделяют ограниченную КП (ранний период развития) и распространенную КП (поздний период эволюции).

*Ограниченная КП* характеризуется экссудативно-альтеративным бронхиолитом, ацинозным, ацинозно-лобулярным и сливным лобулярным казеозным воспалением легочной ткани протяженностью не более одного сегмента. По существу, это фаза ОП другой формы туберкулеза.

В ранний период развития КП является условно-обратимым процессом при своевременной комплексной антибактериальной, патогенетической, иммунозаместительной и иммунокорректирующей терапии. Процесс может переходить в другую форму туберкулеза: фиброзно-кавернозную либо цирротическую.

*Распространенная КП* характеризуется экссудативно-альтеративным воспалением с поражением одной и более долей, лимфатических узлов корня легкого, плевры, главных бронхов и является необратимым, нередко терминальным процессом. Распространенная КП может выступать как самостоятельная форма туберкулеза, то есть как основное заболевание (рис. 2).

В.Н. Наумовым и соавторами (1999) предложено с хирургических позиций выделять четыре варианта клинического течения КП:

1. Процесс локализован долей легкого вблизи основной каверны. При данном варианте возможна стабилизация процесса при прорыве казеозных масс в каверну и их отторжении через дренирующий бронх.

2. Процесс локализован пораженной долей легкого как вблизи основной каверны, так и в других сегментах этой доли. Отторжение казеозных масс и отграничение процесса затруднены, но еще возможны.

3. Казеозные массы расположены как в зоне каверны, так и в отдаленных очагах тотальной диссеминации на стороне пораженного легкого.

4. Первичная КП возникает и прогрессирует из инфильтрата, туберкулезных очагов, реже — туберкулемы.



Рис. 2. Варианты эволюции казеозной пневмонии

С патогенетической точки зрения, ФКТ при развитии распространенной КП не переходит в последнюю, а остается основным заболеванием, сочетаясь с КП. Во-первых, не лизируются полностью фиброзные с гиалинозом структуры в стенках каверны и очагах-отсевах. Во-вторых, важным патогенетическим признаком сохранения ФКТ являются компенсаторно-приспособительные процессы в сердце (легочное сердце), сосудистой системе малого и большого круга кровообращения. В-третьих, в паренхиматозных органах остаются осложнения ФКТ, связанные с интоксикацией, нарушением кровообращения и диспротеинозом.

Причины остропрогрессирующего течения туберкулеза до конца не выяснены и продолжают уточняться.

Факторами, способствующими остропрогрессирующему течению туберкулеза могут быть:

- первичная или вторичная ЛУ МБТ к ПТП;
- снижение общего и противотуберкулезного иммунитета;
- нарастание процессов аутоиммунизации и иммунокомплексного повреждения легочной ткани;
- непереносимость ПТП;
- оперативные вмешательства на легких без адекватной предварительной и последующей химиотерапии.
- сопутствующие неблагоприятные факторы и заболевания: дефицит массы тела, диабет, хронический алкоголизм, хронический стресс и др.

### 3. ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ ОСТРОМ ПРОГРЕССИРОВАНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

#### 3.1. Общая морфологическая характеристика прогрессирования туберкулезного процесса

Известно, что туберкулезное воспаление характеризуется полиморфизмом клинико-морфологических проявлений, обусловленных особенностями тканевых реакций иммунитета инфицированного организма и количеством и качеством микобактериальной популяции, и проявляется альтеративными, экссудативными и продуктивными изменениями.

Преимущественно *альтеративная реакция* — это развитие острых фокусов творожистого некроза, его расплавление со слабым участием кровеносных сосудов и элементов мезенхимы.

Преобладание *экссудативной тканевой реакции* сопровождается микроциркуляторными нарушениями (воспалительной гиперемией, стазом, высокой проницаемостью стенок сосудов, выпотом белков плазмы), миграцией клеток крови (лимфоцитов, нейтрофилов), появлением на этом фоне эпителиоидно-клеточных гранулем и очагов творожистого некроза.

При *продуктивной тканевой реакции* возникает пролиферация эпителиоидных клеток, клеток Пирогова — Лангханса и типа инородных тел. Формируются продуктивные гранулемы, состоящие из эпителиоидных, макрофагальных и лимфоидных клеток с небольшими центральными зонами казеозного некроза. Параллельно развиваются процессы коллагенообразования и очаговая лимфоидноклеточная инфильтрация.

В процессе эволюции заболевания происходит смена тканевых реакций с чередованием обострения и заживления, в связи с чем патоморфологически выделяют три фазы течения туберкулезного воспаления:

*1. Прогрессирование.* Характеризуется указанными в клинической классификации признаками: инфильтрация, распад и обсеменение. Фазу прогрессирования можно разделить на:

- острое прогрессирование;
- умеренное, вялое прогрессирование

Если ОП является морфологическим субстратом остропрогрессирующих форм туберкулеза, то умеренное или вялое прогрессирование обычно лежит в основе клинических проявлений обострений специфического процесса и его хронически прогрессирующего течения.

*2. Стабилизация процесса.*

*3. Заживление.* Характеризуется такими клинико-морфологическими критериями, как рассасывание, уплотнение и обызвествление.

Любая клиническая форма туберкулеза легких в условиях нарушения иммунитета может приобретать прогрессирующее течение с гематогенной генерализацией и отсевами в другие органы.

Согласно патолого-анатомическим данным, общая картина фазы прогрессирования характеризуется преобладанием альтеративной и экссудативной тканевой реакции с формированием казеоза, его расплавлением и выраженным перифокальным воспалением, образованием множественных каверн различного размера вплоть до гигантских. Прогрессирование может наблюдаться по контакту с переходом воспаления на бронхи и окружающую ткань и одновременно возможно распространение МБТ по лимфатическим, кровеносным сосудам и бронхам. По ходу бронхов и вокруг каверн формируются ацинозные и лобулярные фокусы КП, сливные с распадом либо с отграничением. КП сочетается с обширной неспецифической пневмонией. В стенке каверн в фазе прогрессирования преобладает экссудативно-некротическая реакция, выражено перифокальное воспаление.

### **3.2. Морфологические критерии острого и умеренного (вялого) прогрессирования.**

Характер, интенсивность и распространенность пневмонических изменений могут быть различными в зависимости от вида прогрессирования.

При умеренном, вялом прогрессировании продуктивно-экссудативная реакция преобладает над экссудативно-альтеративными, наблюдается ограниченная генерализация, признаки отграничения процесса, но сохраняется зона перифокального воспаления. Стенка каверны имеет, как правило, двухслойное строение с выраженным грануляционным слоем.

В современных условиях вялое, умеренное прогрессирование после очередной вспышки процесса может трансформироваться в ОП.

При ОП превалирует экссудативно-некротическая реакция с участием нейтрофилов, с перифокальным воспалением и распространенной генерализацией процесса. Очаги, возникающие в процессе генерализации, имеют экссудативно-некротический характер. Идет формирование сливных фокусов КП без признаков отграничения, острых пневмониогенных каверн, расплавление казеозных масс с нагноением. Возникают такие осложнения как интоксикация с истощением и дистрофией паренхиматозных органов.

Определяющие морфологические особенности фазы прогрессирования туберкулеза легких, которые имеют место при остром и умеренном прогрессировании суммированы в **табл. 1**. Приведенные различия и определяют алгоритм морфологической диагностики фазы прогрессирования туберкулеза легких.

### **3.3. Морфологические особенности прогрессирования при разных клинических формах туберкулеза легких**

В настоящий период у лиц пожилого и старческого возраста на фоне иммунодефицита выявляется тенденция к развитию туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, который по патолого-анатомической характеристике близок к первичному. Прогрессирование туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов происходит из пораженных лимфатических узлов через реактивацию остаточных туберкулезных изменений и распространение туберкулезного воспаления на капсулу лимфатического узла и на стенку бронха. Туберкулезная грануляционная ткань подвергается казеозному некрозу, формируются лимфобронхиальные свищи. Казеозные массы выделяются в просвет бронхов и образуется лимфожелезистая каверна, стенка которой имеет трехслойную структуру. В прилежащих зонах легких в просвете альвеол появляются серозный, макрофагальный и фибринозный экссудат и туберкулезные бугорки. В бронхах возникает туберкулезный эндо- или панbronхит, а в легких формируются сливные фокусы ацинозно-лобулярной, сегментарной, долевого и тотальной КП. В бронхолегочных сегментах, вентилируемых пораженным бронхом, развивается вторичная бронхолегочная патология постстенотического генеза со строгой сегментарностью поражения: гнойный бронхит, бронхоэктазы, фиброателектаз, абсцедирующая пневмония.

В фазе прогрессирования очагового туберкулеза капсула очагов инфильтруется, как правило, лимфоцитами и полинуклеарными лейкоцитами, а казеоз расплавляется.

*Определяющие морфологические критерии  
фазы прогрессирования туберкулеза легких*

| № п /п | Острое прогрессирование   | Умеренное (вялое) прогрессирование   |
|--------|---|--|
| 1.     | Распространенный, неуклонно и быстро прогрессирующий процесс  | Постепенно прогрессирующий процесс   |
| 2.     | Преобладает альтеративная либо экссудативно-альтеративная тканевая реакция  | Преобладает экссудативно-продуктивная либо экссудативная тканевая реакция  |
| 3.     | Фокусы ацинозно-лобулярной, сливной или лобулярной КП   | —  |
| 4.     | Отсутствие признаков отграничения процесса, несостоятельность фибропластических реакций либо их слабая выраженность | Несостоятельность фибропластических реакций  |
| 5.     | Отсутствие пролиферативно-клеточных реакций любых клеток  | Умеренно выраженная пролиферативно-клеточная реакция   |
| 6.     | Множественные деструкции (острые полости распада)   | Прогрессирующие каверны (двухслойные с широким казеозно-некротическим слоем) с нагноением. Грануляционный специфический слой отсутствует либо не выражен. Перифокальное экссудативное воспаление |

| №<br>п /п | Острое прогрессирование  | Умеренное (вялое) прогрессирование  |
|-----------|--|---|
| 7.        | Пневмониогенные каверны  | —   |
| 8.        | Диссоциация клеточных элементов туберкулезного воспаления. Привлечение нейтрофилов в очаги туберкулезного воспаления с развитием нейтрофильной реакции | —   |
| 9.        | Повреждения микроциркуляторного русла легких с тканевыми признаками ДВС-синдрома   | Ограниченные микроциркуляторные нарушения   |
| 10.       | Распространенная генерализация процесса  | Ограниченная генерализация процесса   |
| 11.       | Очаги отсева экссудативно-некротического характера   | Инкапсулированные очаги отсева с перифокальной экссудативной реакцией, бугорковая диссеминация. Нодозные (продуктивные) очаги |
| 12.       | Наличие сопутствующего неспецифического воспалительного процесса с нагноением  | —   |
| 13.       | Т-клеточный иммунодефицит. Морфофункциональная недостаточность клеток СМФ  | Снижен Т-клеточный иммунитет. Дисбаланс иммунной системы  |
| 14.       | Вовлечение в процесс бронхов всех калибров с преобладанием деструктивно-некротических изменений  | Вовлечение в процесс бронхов с преобладанием инфильтративно-продуктивных поражений  |

Вокруг очагов появляется сначала зона неспецифического (серозного, серозно-фибринозного) экссудативного перифокального воспаления, которое затем переходит в туберкулезное — с экссудативной и альтеративной реакцией, далее туберкулезное воспаление прогрессирует, процесс распространяется на окружающие легкие и стенку бронхов сначала по контакту, затем с последующей диссеминацией инфекции по бронхам. При наличии группы прогрессирующих очагов они сливаются между собой. Туберкулезные грануляции вокруг очагов разрастаются, казеифицируются и расплавляются. На месте очагов образуется каверна с бронхогенным распространением процесса, происходит эволюция очагового туберкулеза в кавернозный и далее в фиброзно-кавернозный.

*Инfiltrативный туберкулез* развивается чаще при прогрессировании очагового туберкулеза, а также при экзакербаии зажившего латентно протекающего очагового процесса. Однако в современных эпидемиологических условиях инfiltrативная форма туберкулеза может быть также следствием экзогенной суперинфекции. При прогрессировании инfiltrативного туберкулеза зона перифокального воспаления увеличивается, распространяясь на всю долю, увеличивающаяся перифокальная зона подвергается творожистому некрозу. Наблюдается инfiltrация сегментоядерными лейкоцитами зоны казеозного некроза. При дальнейшем ОП инfiltrативного туберкулеза появляется и доминирует альтеративная реакция и процесс переходит в КП.

Возникает распространенный казеозный эндо- и панбронхит. Фокусы ацинозной, ацинозно-лобулярной, сливной лобулярной, сегментарной, долевой КП распадаются с формированием острых пневмониогенных каверн.

В условиях снижения общего и противотуберкулезного иммунитета *диссеминированный туберкулез* все чаще стал приобретать острое прогрессирующее течение с развитием ацинозно-лобулярных, сливных лобулярных, сегментарных и долевых фокусов КП, часто с распадом и формированием пневмониогенных каверн в обоих легких. При ОП развивается гематогенная генерализация и отсевы в другие органы, чаще в мозговую оболочку, где может возникать альтеративное воспаление с формированием обширных фокусов казеоза и некробиоза. Прогрессирование и трансформация диссеминированного туберкулеза в деструктивные распространенные формы с вовлечением и распространением процесса по бронхам, образованием фокусов КП происходит через фазу инфильтративной вспышки, с преобладанием экссудативных и экссудативно-альтеративных реакций.

В современных условиях генерализованный гематогенный туберкулез может протекать в следующих формах:

- острейший туберкулезный сепсис (форма Ландузи — тифобациллез);
- острый общий крупно- и мелкоочаговый диссеминированный туберкулез;
- милиарный туберкулез.

*Миллиарный туберкулез* — это гематогенный генерализованный процесс, характеризующийся острым развитием туберкулезного воспаления в стенке мелких кровеносных сосудов и капилляров. Миллиарный туберкулез остро вспыхивает либо на фоне скрытого течения туберкулезной инфекции при персистировании в организме остаточных туберкулезных изменений, либо является следствием прогрессирующего первичного туберкулеза. При остром течении в легких и других органах макроскопически обнаруживают множественные мелкие бугорки, обычно симметрично расположенные. Микроскопически бугорки имеют однотипное строение. При ОП они преимущественно экссудативно-некротические либо продуктивно-некротические, некротические, сливные. Формируются фокусы КП с распадом и развитием пневмониогенных полостей. Наблюдаются острые микроциркулярные нарушения, высокая проницаемость стенок сосудов. При острой гематогенной генерализации вторично поражаются лимфатические сосуды, вследствие распространения процесса с мелких венул, артерий, капилляров на прилежащую адвентициальную и соединительную ткань.

*Фиброзно-кавернозный туберкулез легких* в настоящее время, особенно у социально-дезадаптированных лиц, все чаще стал принимать острое прогрессирующее течение. В фазе ОП преобладают экссудативно-некротические реакции и интраканаликулярное распространение процесса. При прогрессировании каверны казеозно-некротический слой расширяется, захватывает грануляционный слой и прилежащую ткань. Вокруг каверны развивается зона перифокального неспецифического воспаления и фокусы ацинозно-лобулярной КП. В дренирующей бронхе формируется казеозный эндо-, мезо- и панбронхит, просвет бронхов и каверны заполнены казеозно-гнойными массами. Присоединяется бронхогенная и лимфогенная диссеминация.

В дальнейшем ОП сопровождается развитием очагов сливной сегментарной, долевой или тотальной КП. В фокусах КП наблюдается распад и формирование острых полостей распада и пневмониогенных каверн. Происходит расплавление казеоза в каверне и очагах бронхогенной диссеминации. Возникает прогрессирование процесса по контакту и по бронхам с развитием эндо- и панбронхита. При ОП туберкулеза может возникнуть распространенный казеозно-деструктивный панбронхит.

### **3.4. Патоморфология казеозной пневмонии**

При КП в легких определяются множественные, обширные, сливающиеся очаги творожистого некроза с очень слабым развитием либо отсутствием клеточной реакции макрофагов и лимфоцитов, но со значительным преобладанием в очаге туберкулезного воспаления нейтрофилов. Если в картине специфического воспаления экссудативная перифокальная реакция доминирует, то клиницисты выделяют инфильтративно-казеозную пневмонию.

Гистопатологическая картина в начале развития КП характеризуется пневмонией смешанного типа. В одних альвеолах выявляются массы фибрина и лейкоциты, в других преобладает жидкий экссудат или монокулярные клетки. Может наблюдаться организация фибрина с картиной карнификации. Очень быстро наступает творожистый некроз воспалительного экссудата, а затем разжижение некротических масс. Нарастание творожистого некроза, который быстро (иногда в течение 2–3 недель) распространяется на все больные участки легкого, сопровождается секвестрацией некротических участков с формированием секвестрирующих полостей с гнойным размягчением казеозных масс и формирование пневмонических каверн разной величины вплоть до гигантских. Пневмониогенные каверны не имеют сформированных слоев стенок. Стенки их образованы казеозно-некротическими секвестрами и обширными фокусами экссудативно-альтеративного туберкулезного воспаления. В процесс обязательно вовлекаются висцеральный и париетальный листки плевры. Воспалительные изменения распространяются на бронхи более крупных калибров с развитием казеозно-деструктивных эндобронхитов.

Наряду с отмеченными изменениями при КП имеет распространенное поражение микроциркуляторного русла легкого с выраженными гемоциркуляторными нарушениями и тромбгеморрагическими осложнениями, ведущими к ишемии и быстрому некрозу пораженных участков легких.

В сосудистой системе легких выявляются воспалительные поражения, которые носят распространенный характер, касаются как вен, так и артерий, и проявляются в виде периваскулярных монокулярных инфильтратов, продуктивных васкулитов вплоть до развития деструктивных васкулитов и фибриноидного некроза стенки сосудов. При этом резко снижена способность к развитию процессов заживления. В зоне отграничения резко угнетены либо отсутствуют клеточные реакции местного тканевого иммунитета, что свидетельствует о срыве адаптационных возможностей организма.

Острое развитие необратимых обширных морфологических изменений, сопровождающихся синдромом интоксикации и выраженными бронхолегочными проявлениями, приводит к развитию дыхательной недостаточности, глубоким метаболическим повреждениям миокарда.

#### **4. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ОСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ**

По данным клиники НИИ ПФ, в структуре ОФТЛ больные КП составляют в среднем  $14,6 \pm 1,8\%$ . Преобладающими являются инфильтративно-казеозные процессы ( $53,7 \pm 2,5\%$ ). Острое прогрессирование ФКТ наблюдалось в  $21,3 \pm 2,0\%$  случаев.

Среди больных ОФТЛ преобладают мужчины ( $51,7\%$ ) и лица в возрасте 25–44 лет ( $45,5\%$ ). В трудоспособном и репродуктивном возрасте (от 18 до 54 лет) находилось  $72,0\%$  больных с ОФТЛ.

Анализ современного клинического материала свидетельствует о том, что  $83,5\%$  больных ОФТЛ имеют один или несколько факторов риска развития туберкулеза. Злоупотребляют алкоголем или состоят на учете в связи с хроническим алкоголизмом, ведут асоциальный образ жизни  $67,8\%$  больных;  $44,6\%$  в прошлом находились в ИТУ;  $35,9\%$  имеют одно или несколько сопутствующих соматических заболеваний;  $32,6\%$  — дефицит массы тела 10 и более килограмм.

## **5. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ**

Клиническая картина ОФТЛ характеризуется острым началом заболевания и выраженными проявлениями интоксикационного синдрома. У всех больных отмечается повышение температуры тела (выше 38° С), потливость, потеря аппетита и массы тела, выраженная слабость, одышка, кашель с выделением мокроты.

Клиническая картина КП характеризуется особенно тяжелыми проявлениями: внезапным острым началом с ознобом и высокой температурой тела, быстро нарастающими симптомам интоксикации, напоминающими картину тяжелого сепсиса. Многие больные отмечают боли в грудной клетке, а также выделение окрашенной в ржавый цвет мокроты. В отдельных случаях наблюдается кровохарканье.

При физикальном исследовании уже в первые дни заболевания определяется интенсивное притупление перкуторного звука, бронхиальное дыхание с массой крепитирующих хрипов.

В периферической крови выявляется высокий нейтрофильный лейкоцитоз, значительно ускоренное СОЭ (до 40 и более мм/ч). Характерным признаком ОФТЛ и обязательным проявлением КП является лимфопения.

На рентгенограмме при КП в первые дни заболевания определяются обширные участки затемнения легочной ткани. У большинства больных КП воспалительный процесс в легких захватывает две и более доли, у 50% процесс имеет двустороннюю локализацию. У всех больных ОФТЛ и КП на рентгенограммах выявляются очаги бронхогенной диссеминации. Многие исследователи к характерным рентгенологическим симптомам КП относят утолщение плевры, а также наличие крайне небольшой зоны перифокального воспаления при переходе казеозных поражений на неизмененную легочную ткань. В современных условиях КП чаще является распространенным, двусторонним процессом ( $64,7 \pm 8,0\%$ ) с вовлечением нижних долей ( $29,4 \pm 7,8\%$ ) (см. табл. 2).

МБТ в мокроте в первые дни заболевания почти всегда отсутствуют. Только к концу первой или началу второй недели заболевания у больных КП формируется распад легочной ткани. При этом мокрота приобретает гнойный характер и в ней начинают обнаруживаться МБТ. В этот период у большинства больных наблюдаются колебания температуры тела (с ремиссией в утренние часы), появляется выраженная потливость, слабость, нарастает цианоз кожных покровов и гипоксия, которая может вызывать дистрофические изменения миокарда с развитием правожелудочковой недостаточности. Выраженные проявления дыхательной недостаточности (одышка, тахикардия, цианоз губ, гипоксемия и гиперкапния) отмечаются у 77,2% больных КП (см. . На рентгенограммах у большинства больных (76–82%) определяются множественные участки деструкции, во многих случаях размер каверн превышает 4 см в диаметре.

У большинства больных регистрируются отрицательные или слабоположительные туберкулиновые пробы, что является проявлением анергии.

МБТ выявляются у подавляющего большинства больных ОФТЛ и КП, причем бактериовыделение в 81,1–97,8% случаев носит обильный характер.

По данным ЦНИИТ РАМН, у 70,8% больных ОФТЛ и у всех больных КП при люминесцентной микроскопии мазков капиллярной крови были выявлены преимущественно типичные, реже измененные формы МБТ. По мнению авторов, микобактериемия в значительной степени объясняет выраженность интоксикационного синдрома, в том числе проявлений тяжелого септического состояния.

Характерной особенностью данной категории больных является высокий удельный вес лиц с первичной (начальной) МЛУ (мультирезистентностью) к ПТП (21,2% среди больных с ОФТЛ и 33,7% среди больных КП).

Еще одной особенностью ОФТЛ является персистирование в верхних дыхательных путях больных этиологически значимых видов неспецифической микробной флоры (у 59,0% всех больных с ОФТЛ и 78,3% с КП). В 30–36% случаев выявляется бактериальная монокультура, в 64–70% — смешанная бактериальная культура или ассоциации различных микроорганизмов (бактерии + грибы; бактерии + вирусы). Наиболее часто в мокроте обнаруживаются грамположительные кокки (*Str. pyogenes* — 16,3%, *Str. viridans* — 12,0%, *St. aureus* — 11,8%) и грамотрицательные палочки (*Enterobakter cloacae* — 7,5%, *E. coli* — 5,3% *Kl. pneumoniae* — 4,8%).

У больных с обильной неспецифической патогенной микрофлорой наблюдаются выраженные проявления интоксикации, сильный продуктивный кашель с выделением зловонной мокроты; рентгенологически определяются признаки абсцедирования полостей распада в легких.

Проведенное в НИИ ПФ серологическое обследование больных ОФТЛ выявило достаточно высокую их инфицированность возбудителями персистентных инфекций. Специфические антитела к ВПГ, ЦМВ, *M.pneumoniae* и *Pn.carinii* обнаружены соответственно в 100%, 90,9%, 61,4% и 31,8% случаев. Активная форма персистентных инфекций (первичная или реактивация латентной) на момент обследования отмечена у 56,8% больных, причем в 29,5% случаев имела место микст-инфекция (ВПГ + ЦМВ; ЦМВ + *M. pneumoniae*; ВПГ + *M. pneumoniae*; *Pn. carinii* + *M. Pneumoniae* и другие сочетания). Обращает на себя внимание тот факт, что у больных с ОФТЛ чаще всего (в 74,1%) отмечается активная форма инфекции *M. pneumoniae*: у 55,6% больных диагностируется первичная и у 18,5% — реактивация латентной инфекции. При всех остальных видах персистентных инфекций (в частности, вызванных *Pn. carinii*, ЦМВ и ВПГ) выявлена противоположная закономерность: чаще отмечается реактивация латентной, а не развитие первичной инфекции.

Таким образом, в настоящее время имеет место достаточно частая ассоциации ОФТЛ с активными формами оппортунистических инфекций. Однако решение вопросов о роли персистентных инфекций в развитии остро прогрессирующего специфического процесса требует дальнейшего изучения.

Перечень наиболее часто встречающихся у больных ОФТЛ клинических проявлений, рентгенологических и лабораторных синдромов заболевания и их частота (по данным НИИ ПФ) представлены в табл. 2.

*Частота различных клинических, рентгенологических  
и лабораторных синдромов у больных ОФТЛ  
(в том числе КП)*

| Патологические симптомы и синдромы   | Частота выявления (%) у больных |                |
|--|---------------------------------|----------------|
|  | ОФТЛ                            | в том числе КП |
| Острое начало заболевания  | 90,6                            | 100,0          |
| Быстрое и неуклонное прогрессирование  | 100,0                           | 100,0          |
| Наличие выраженной интоксикации и температурной реакции  | 100,0                           | 100,0          |
| Кашель с выделением мокроты  | 100,0                           | 100,0          |
| Наличие гнойной мокроты  | 74,5                            | 97,8           |
| Выраженная дыхательная и легочно-сердечная недостаточность   | 83,2                            | 100,0          |
| Сопутствующая неспецифическая бронхолегочная инфекция  | 92,8                            | 100,0          |
| Кахексия   | 94,1                            | 97,8           |
| Кровохарканье и/или легочное кровотечение  | 19,3                            | 32,4           |
| Полисегментарное поражение легочной ткани (не менее двух сегментов) с множественными участками распада | 90,6                            | 100,0          |
| Наличие очагов бронхогенного или гематогенного засева в легких   | 100,0                           | 100,0          |
| Выявление больших или гигантских каверн (более 5 см в диаметре)  | 41,4                            | 52,9           |
| Выявление МБТ в мокроте (всеми методами)   | 100,0                           | 100,0          |
| Обильное бактериовыделение   | 81,1                            | 97,8           |

Продолжение таблицы

| Патологические симптомы и синдромы  | Частота выявления (%) у больных |                |
|---|---------------------------------|----------------|
|   | ОФТЛ                            | в том числе КП |
| Выявление МБТ методом бактериоскопии мазка мокроты                          | 83,6                            | 94,0           |
| Микобактериemia (выявляемая при бактериоскопии мазков периферической крови) | 39,8                            | 58,3           |
| Лекарственная устойчивость МБТ (как минимум к одному препарату)             | 34,0%                           | 58,3           |
| Множественная лекарственная устойчивость МБТ                                | 21,2                            | 33,7           |
| Выявление ассоциированной патогенной микрофлоры в мокроте                   | 59,0                            | 78,3           |
| Резко ускоренная СОЭ, лейкоцитоз, сдвиг формулы влево                       | 100,0                           | 100,0          |
| Лимфопения  | 97,8                            | 100,0          |
| Высокий уровень острофазных белков в крови                                  | 100,0                           | 100,0          |
| Выраженный иммунодефицит  | 100,0                           | 100,0          |
| Накопление в крови продуктов перекисного окисления липидов                  | 100,0                           | 100,0          |
| Гипоксемия и гиперкапния  | 53,8                            | 77,2           |
| Латентно протекающий ДВС-синдром  | 100,0                           | 100,0          |
| Вторичное туберкулезное поражение сегментарных и субсегментарных бронхов    | 95,6                            | 100,0          |
| Нейтрофильный характер бронхо-альвеолярной лаважной жидкости.               | 61,0                            | Не исслед.     |

Представленные данные подтверждают, что больные ОФТЛ, особенно с КП, представляют большую эпидемиологическую опасность, являясь массивными выделителями полирезистентных микобактерий, что требует внедрения и строгого соблюдения эффективных мер для предотвращения нозокомиального распространения инфекции.

Достоверными клинико-лабораторными проявлениями ОФТЛ следует считать:

- острое начало заболевания;
- быстрое и неуклонное прогрессирование;
- массивное бактериовыделение, определяемое, как правило, при бактериоскопии мазка мокроты, а также капиллярной крови (микобактериемия);
- наличие выраженной интоксикации и температурной реакции;
- полисегментарное поражение легочной ткани (не менее двух сегментов) с множественными участками распада;
- наличие очагов бронхогенного или гематогенного засева в легких;
- наличие полирезистентности МБТ;
- наличие лабораторных и клинических признаков иммунодефицита, в том числе лимфопении.

## **6. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ КАЗЕОЗНОЙ ПНЕВМОНИИ В СТАЦИОНАРАХ ОБЩЕЙ ЛЕЧЕБНОЙ СЕТИ**

Представленные в предыдущем разделе данные свидетельствуют о том, что клинико-рентгенологические проявления КП в первые дни и даже недели заболевания не позволяют установить ее специфический характер. Возбудитель туберкулеза в мокроте в первые дни болезни также, как правило, обнаружить не удастся. Все это затрудняет правильную постановку диагноза в общесоматических стационарах, куда госпитализируют данную категорию больных.

С учетом вышеизложенного рекомендуется использовать следующий алгоритм диагностики КП у больных, поступивших в стационары общей лечебной сети по поводу острого воспалительного заболевания легких (см. рис. 3). Всем больным при поступлении в стационар необходимо проводить тщательное клинико-рентгенологическое обследование с обязательным уточнением в анамнезе факта контакта с больными туберкулезом. Обследование должно включать рентгенографию органов грудной клетки, общий и биохимический анализ крови, 3-кратное исследование мазков мокроты на МБТ методом микроскопии по Цилю — Нильсену, а также посев биологического материала на МБТ и неспецифическую микрофлору. При отсутствии мокроты необходимо назначить больному раздражающие ингаляции 3% гипертонического раствора хлористого натрия.

Если хотя бы в одном из мазков будут выявлены кислотоустойчивые палочки, то больной переводится в специализированный противотуберкулезный стационар для изоляции и лечения.

При отсутствии МБТ в мокроте больному назначают антибактериальные препараты широкого спектра действия с последующим динамическим рентгенологическим и бактериологическим контролем (рис. 3). В данной ситуации врачи должны ориентироваться на нарастание токсических явлений на фоне введения антибиотиков широкого спектра действия, а также на образование полостей и появление очагов бронхогенного обсеменения в ранее интактных участках легких.



Рис. 3. Алгоритм диагностики казеозной пневмонии в стационарах общей лечебной сети

При проведении неспецифической тест-терапии не следует назначать больным антибиотики, обладающие антимикобактериальной активностью (рифампицин, стрептомицин, канамицин, амикацин, цiproфлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин), так как это может, с одной стороны, затруднять дифференциальную диагностику, а с другой, способствовать (при монотерапии) быстрому развитию вторичной лекарственной резистентности.

По данным В.Ю. Мишина в случаях, где, несмотря на отсутствие МБТ в мокроте, имеются клинико-рентгенологические признаки прогрессирования воспалительного процесса в легких на фоне проводимого неспецифического лечения, высоко информативным является бронхологическое исследование со щеточной или аспирационной биопсией содержимого бронхов, которое выявляет казеозный эндобронхит. Полученный при аспирационной биопсии материал подвергают цитологическому исследованию и окраске по Цилю — Нильсену.

На всех этапах клинического обследования целесообразным является осуществление люминесцентной микроскопии мазков капиллярной крови, а также использование молекулярно-генетических методов (ПЦР) обнаружения возбудителя туберкулеза в биологическом материале.

При отсутствии бактериологического или цитологического подтверждения специфической природы заболевания и отсутствии положительного эффекта от длительного лечения антибактериальными препаратами целесообразно проконсультировать больного у фтизиатра с целью решения вопроса о проведении тест-терапии ПТП.

Именно такая последовательность диагностических и лечебных манипуляций позволит своевременно верифицировать острую КП и изолировать больного в специализированный стационар.

В палате общесоматического стационара, где находился больной КП, выделяющий МБТ, должны проводиться в полном объеме противоэпидемические мероприятия: дезинфекция, обследование контактов, их химиопрофилактика и динамическое наблюдение у фтизиатра.

## **7. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОФТЛ**

Целью лечения больных ОФТЛ является подавление размножающейся микобактериальной популяции и регрессия туберкулезных изменений с развитием репаративных процессов, заживление или удаление участков казеозного воспаления и восстановление функционирования основных органов и регуляторных систем организма.

Проведение интенсивной и комплексной этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии необходимо начинать с момента уточнения диагноза ОФТЛ. Однако в случае КП консервативное лечение оказывается условно эффективным только у 7–9% больных (при первом, реже при втором вариантах течения КП или ограниченной КП). У большинства больных имеется необходимость хирургического лечения: либо по жизненным показаниям в течение 1–2 мес. от начала заболевания, либо в плановом порядке после 5–6 мес. интенсивного консервативного лечения, вследствие морфологической необратимости изменений в легких (см. [рис. 4](#)).



Рис. 4. Тактика ведения больных казеозной пневмонией

У определенной категории больных КП возникает необходимость применения коллапсотерапии. Клиника ЦНИИ туберкулеза РАМН рекомендует использовать для этой цели преимущественно пневмоперитонеум, так как в условиях массивного уплотнения легочной ткани и плеврального спаечного процесса искусственный пневмоторакс малоэффективен и сопряжен с высоким риском развития пиопневмоторакса.

Во всех случаях общая длительность полихимиотерапии должна составлять не менее 10–18 мес. (в зависимости от чувствительности возбудителя к ПТП).

На первом этапе стационарного лечения при выраженных явлениях интоксикации больные ОФТЛ должны соблюдать постельный режим. По мере клинического улучшения режим содержания больного может быть более активным.

Необходимо отметить, что эффективность консервативной терапии ОФТЛ зависит от распространенности процесса. При распространенной стадии КП или 3–4-м вариантах ее течения прогноз для жизни пациентов даже на фоне интенсивного консервативного лечения является неблагоприятным.

## **7.1. Основные принципы лечения больных ОФТЛ**

### **7.1.1. Этиотропная химиотерапия**

Этиотропная химиотерапия включает обязательное антибактериальное воздействие как на возбудитель туберкулеза, так и на этиологически значимую и активно размножающуюся неспецифическую микрофлору, в том числе оппортунистическую инфекцию (бактерии, вирусы, грибы) с учетом данных ПЦР-диагностики и других лабораторных исследований. Клиническая эффективность химиотерапии зависит от массивности микробной популяции, их чувствительности к назначаемым антибактериальным препаратам, переносимости лечебных мероприятий и ряда других факторов.

*Специфическая химиотерапия* (пять ПТП) назначается с момента установления диагноза ОФТЛ. При положительной клинико-рентгенологической динамике заболевания через 2 мес. больного переводят на прием четырех ПТП. Основными задачами первого этапа (интенсивной фазы) химиотерапии больных с ОФТЛ являются подавление размножения и уменьшение количества микобактерий, а также предотвращение развития вторичной ЛУ возбудителя.

Критериями окончания интенсивной фазы химиотерапии является прекращение бактериовыделения (доказанное микроскопическим и культуральным исследованиями биологического материала), а также положительная клинико-рентгенологическая динамика (закрытие полости распада в легких, уменьшение участков инфильтрации в легочной ткани, исчезновение проявлений интоксикационного синдрома).

Длительность 2-го этапа химиотерапии, в течение которого больной должен получать три ПТП, составляет не менее 7–8 мес. (при наличии МЛУ возбудителя — не менее 18 мес.). На протяжении этого периода проводится воздействие на оставшуюся микобактериальную популяцию, локализованную преимущественно внутриклеточно и представленную классическими и персистирующими формами МБТ.

При отсутствии данных о ЛЧ возбудителя в начале заболевания назначается традиционная схема: изониазид (феназид), рифампицин, пиразинамид, стрептомицин и этамбутол (в первый месяц целесообразно внутривенное введение изониазида и рифампицина). Однако при отсутствии клинического эффекта от специфического лечения (в течение первых 3–4 недель полихимиотерапии) необходимо подумать о наличии ЛУ к основным ПТП и включить в схему резервные лекарственные средства. В дальнейшем лекарственная резистентность должна быть доказана лабораторными методами. В качестве резервных ПТП (препаратов 2-го ряда) используют тиамиды (этионамид или протионамид), аминогликозиды (канамицин, амикацин или капреомицин), фторхинолоновые антибиотики (ципрофлоксацин, офлоксацин или ломефлоксацин), циклосерин, ПАСК, тиацетазон. В случае МЛУ схемой выбора на первом этапе лечения (3–5 мес.) являются следующие пять препаратов: пиразинамид, ломефлоксацин (офлоксацин), амикацин, этионамид и этамбутол; на 2-м этапе (до 18 мес.) — этионамид, пиразинамид и этамбутол.

У данной категории больных необходимо использовать обязательно внутривенное и эндолимфатическое введение растворимых ПТП.

Ни в коем случае нельзя добавлять к неэффективной комбинации ПТП один новый препарат, к которому сохранена чувствительность возбудителя, так как это неизбежно приведет к быстрому развитию ЛУ и к нему. Кратковременный терапевтический эффект от монотерапии будет обесценен невозможностью в дальнейшем использовать у больного указанный резервный препарат.

Более подробные сведения о схемах и длительности антибактериальной химиотерапии у больных с различными вариантами ЛУ МБТ к ПТП представлены в Методических рекомендациях МЗ РБ «Лекарственно-устойчивые формы туберкулеза: клинико-эпидемиологическое значение, профилактика и методика антибактериальной терапии».

Для оперативной оценки эффективности проводимой химиотерапии у больных ОФТЛ и особенно КП необходимо проводить мониторинг массивности бактериовыделения и ЛУ МБТ: у больных КП в интенсивной фазе лечения необходимо исследование мазков мокроты не менее двух раз в месяц. В практическом плане кратковременное снижение количества КУМ в мокроте или их исчезновение с последующим возрастанием количества микроскопически видимых бактерий является классическим проявлением известного феномена «падения и подъема», отражающего формирование вторичной лекарственной резистентности и неэффективность используемого режима противотуберкулезной терапии.

*Неспецифическая антибактериальная терапия.* При ОФТЛ и особенно КП в период до 2 мес. интенсивного лечения (в случае регистрации вторичной бронхолегочной инфекции) целесообразно включение в схему химиотерапии антибиотиков широкого спектра действия.

Препаратами выбора являются: фторхинолоновые антибиотики (лемефлоксацин, офлоксацин или цiproфлоксацин), амоксициллин с клавулановой кислотой (аугментин, амоксиклав) или макролиды (кларитромицин, азитромицин) с учетом спектра сопутствующей микрофлоры и доказанной антимикобактериальной активности данных антибиотиков.

*Противовирусные или антимикотические препараты* назначаются в случаях доказанной роли этих возбудителей в проявлениях воспалительного процесса в органах дыхания.

### **7.1.2. Патогенетическая терапия**

Патогенетическая терапия больных с остропрогрессирующими формами туберкулеза должна быть направлена на уменьшение выраженности воспалительной реакции и ликвидацию проявлений специфической интоксикации, стимуляцию макрофагальной системы, улучшение дренажной функции бронхов и гемодинамики малого круга кровообращения, профилактику и лечение ДВС-синдрома, восстановление секреторной и моторной функций ЖКТ.

Дезинтоксикационная и противовоспалительная терапия показана всем больным ОФТЛ и особенно КП. Данной категории больных необходимо проводить мощную инфузионную терапию: внутривенно капельно (ежедневно или через день) вводить физиологический раствор натрия хлорида, 5–10% раствор глюкозы с инсулином, гемодез, реополиглюкин, растворы аминокислот. Показаны также: внутривенное (или надвенное) лазерное облучение крови (7–10 процедур длительностью до 10 мин), плазмаферез (2–3 еженедельных сеанса) и/или назначение энтеросорбентов (белосорб и др.) с интервалом не менее 2 ч с приемом пищи и пероральных лекарственных средств,

Хороший эффект дает назначение глюкокортикоидов (например, преднизолон в суточной дозе 15–25 мг в течение 4–6 недель с постепенным снижением дозы гормона). Вместо или вместе с глюкокортикоидами могут быть назначены нестероидные противовоспалительные средства (индометацин, ортофен и др.), а также аспирин, которые обладают выраженными противовоспалительными свойствами и улучшают проникновение препаратов в зону поражения.

Быстрое исчезновение проявлений интоксикации, по нашим данным, наблюдается при курсовом внутривенном введении антикининовых и антиферментных препаратов, в частности отечественного препарата овомина (по 60 000 АТЕ в течение 2 недель). По мнению А.Н. Кузьмина, купирование синдрома интоксикации идет более быстрыми темпами при последовательном применении ВЛОК, плазмофереза (по 6–10 процедур) и преднизолон на фоне полихимиотерапии туберкулезного процесса. Эффективность дезинтоксикационной и противовоспалительной терапии повышается также при приеме антиоксидантных препаратов (витаминов Е, А, С, тиосульфата натрия и др.).

Иммунокорригирующую терапию необходимо проводить под контролем иммунного гомеостаза (с определением, как минимум, Т-лимфоцитов, CD3, CD4, CD8, иммуноглобулинов крови). Наибольший эффект оказывает назначение препаратов  $\alpha$ -интерферона и цитокинов.

В Республике Беларусь зарегистрирован и включен в список жизненно важных лекарственных средств препарат ИЛ-2 ронколейкин, который вводят 3-кратно внутривенно через день в дозе 500 000 или 1 000 000 ЕД. Проведенные исследования показали его высокую эффективность (65–72%) при ОФТЛ и КП, а также при подготовке больных к хирургическому лечению.

В определенных ситуациях могут использоваться и другие иммуномодуляторы на основе цитокинов и/или  $\alpha$ -интерферона:

- лейкоинтерферон, который применяют внутримышечно по 10 000 МЕ ежедневно или через день (5 инъекций) и далее 2 раза в неделю в сочетании с ингаляциями препарата (1 ампулу растворить в 5,0 физраствора) также 2 раза в неделю до устойчивого улучшения клинического состояния;
- полиоксидоний (по 6 мг внутримышечно, через 1–2 дня в течение 10 дней);
- ликопид (по 10 мг в течение 10–20 суток).

Проведенные нами исследования показали достаточно высокую эффективность у данной категории больных укороченного курса рибомунила (по схеме первого месяца приема: по 3 таблетки натошак 4 дня подряд в течение 3-х недель).

Доказано также выраженное иммуномодулирующее и противовоспалительное действие ВЛОК, ультрафиолетового облучения крови и курсовой магнитолазерной терапии.

Иммунокорригирующая терапия особенно показана на фоне приема глюкокортикоидов, оказывающих дополнительный иммуносупрессивный эффект на организм больного.

Лекарственные средства, улучшающие тканевую микроциркуляцию и реологические свойства крови (аспирин, трентал, курантил, ксантинола никотинат, гепарин, свежезамороженная плазма с гепарином и др), назначают при выраженном синдроме нарушения микроциркуляции в легких.

Важной задачей является улучшение бронхиальной проходимости. С этой целью назначают муколитические и бронхорасширяющие препараты. В ряде случаев используют санационную бронхоскопию.

С целью уменьшения дыхательной и легочно-сердечной недостаточности применяется малопоточная оксигенотерапия, лучше в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или антагонистами рецепторов ангиотензина-2 (капотен, рамиприл, престариум, козар и др.).

Целесообразно назначать больным лекарственные средства, улучшающие переносимость ПТП: витамины группы В, антиоксиданты, антациды, гепатопротекторы, антигистаминные препараты. При дисбактериозе назначают кисло-молочные продукты, в тяжелых случаях — коли- или лактобактерин.

### **7.1.3. Хирургическое лечение**

Хирургическое лечение показано практически всем больным КП. Хотя у ряда больных оперативное вмешательство обусловлено высоким риском летальности в послеоперационном периоде в связи с распространенностью и характером специфического процесса в легких, у большинства пациентов с КП хирургическое вмешательство является единственной возможностью спасения жизни пациента.

Можно сформулировать следующие показания и условия проведения хирургического лечения больных КП:

– неэффективность химиотерапии препаратами 1-го и 2-го ряда;

- осложнения туберкулезного процесса (спонтанный пневмоторакс, легочное кровотечение);
- наличие локализованного туберкулезного процесса и относительно толерантной остальной части легочной ткани;
- наличие не менее трех резервных ПТП, к которым сохранена чувствительность возбудителя и возможность лечения ими на протяжении не менее 18 мес.

Неотложные показания для операций возникают в сроки до 1,5–2 мес., примерно у 40% пациентов, когда меры интенсивного комплексного лечения неэффективны и специфический процесс в легких неуклонно прогрессирует. В этих случаях дальнейшее консервативное лечение опасно для жизни больного. Неотложные оперативные вмешательства по жизненным показаниям (легочное кровотечение, пиопневмоторакс, быстрое прогрессирование КП, некупируемая интоксикация) возможны даже в первые дни пребывания больного в стационаре.

Плановые оперативные вмешательства следует проводить тогда, когда достигнута определенная положительная клинико-рентгенологическая динамика и стабилизация процесса в легких. Если у больного может быть проведена только слабая химиотерапия двумя-тремя резервными ПТП, к которым сохранилась чувствительность МБТ, оптимальное время для планового оперативного вмешательства — 4–6 мес. от начала лечения.

Целью оперативного лечения является удаление основного (казеозного) очага инфекции.

Основным видом оперативных вмешательств у больных КП является удаление легкого в экстраплевральном слое в одномоментном или последовательном варианте. Операции типа лобэктомии, торакопластики, экстраплеврального пневмолиза, торакостомии, кавернотомии могут выполняться в этапных вариантах, в том числе для ликвидации каверн и инфильтратов даже в контрлатеральном легком. Эффективность этапной пневмонэктомии по данным хирургического отделения ЦНИИ туберкулеза РАМН составляет 82,6% при летальности 10–12,4%.

По мнению В.А. Черкасова и соавторов, при односторонней локализации поражения резекция легкого с последующей длительной антибактериальной и патогенетической терапией является единственным эффективным способом лечения таких больных. Ограниченные по протяженности очаговые изменения в противоположном легком не являются абсолютным противопоказанием к операции.

Больные ОФТЛ и КП требуют специальной предоперационной подготовки, которая включает химиотерапию основными или резервными ПТП, современными антибиотиками широкого спектра, экстракорпоральную детоксикацию, использование методов местного лечения (пункции, дренирование каверн), использование современных технических средств и препаратов (лазеры, УФО, низкочастотный ультразвук, озон, плазма и др.).

В раннем и позднем послеоперационном периоде также необходимо обязательное использование полихимиотерапии, экстракорпоральных методов детоксикации, различных типов лазеров, парентерального питания, иммуностимуляторов, что значительно повышает общую эффективность лечения самых тяжелых категорий больных КП.

Оптимальная длительность предоперационной химиотерапии должна составлять не менее 3 мес., а продолжительность послеоперационного лечения (при наличии мультирезистентности возбудителя к ПТП) должна быть не менее 18–24 мес.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Остропрогрессирующие формы туберкулеза легких — это различные по генезу, обширные казеозно-деструктивные поражения легочной ткани с появлением очагов бронхогенного или лимфогематогенного засева, развившиеся на фоне иммунодефицита, дисбаланса и недостатка метаболических факторов реактивности организма, характеризующиеся выраженными проявлениями интоксикационного синдрома, быстрым размножением микобактериальной популяции и прогрессирующим течением заболевания, нередко с летальным исходом. Наиболее тяжелое проявление остропрогрессирующего туберкулеза представлено КП, которая является самостоятельной клинической формой заболевания и характеризуется морфологически необратимым обширным (не менее одной доли) творожистым некрозом легочной ткани.

Клиническая картина заболевания определяется тяжелым синдромом интоксикации и выраженными бронхолегочными проявлениями, дыхательной недостаточностью, глубокими нарушениями всех функциональных систем гомеостаза. В результате выраженного иммунодефицита процесс быстро прогрессирует, нередко с летальным исходом. Характерной особенностью больных ОФТЛ является массивность бактериовыделения, высокая вирулентность и степень первичной устойчивости возбудителя к ПТП, а также значительная обсемененность неспецифической патогенной флорой, что делает их эпидемиологически наиболее опасной категорией больных туберкулезом. Течение КП часто осложняется легочным кровотечением, пиопневмотораксом и некупируемой интоксикацией.

Большие трудности дифференциальной диагностики больных КП, особенно в первые дни и недели заболевания, диктуют необходимость строгого соблюдения алгоритма их обследования в стационарах общей лечебной сети, основой которого является многократное и динамическое исследование мокроты на МБТ и проведение тест-терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия. Информативными дополнительными методами исследования в диагностике КП является бронхоскопия со щеточной и аспирационной биопсией содержимого бронхов с цитологическим исследованием и окраской полученного материала по Цилю — Нильсену, а также люминесцентная микроскопия мазков капиллярной крови.

Больным с острыми воспалительными заболеваниями легких не рекомендуется назначение стрептомицина, канамицина, амикацина и рифампицина на всех этапах лечения, ввиду того, что к ним быстро развивается ЛУ МБТ и, такие больные при установлении у них диагноза КП, лишаются набора основных и самых эффективных ПТП.

Всем больным ОФТЛ с момента установления диагноза необходимо проводить интенсивную комбинированную химиотерапию с использованием не менее 5 ПТП, антибиотика широкого спектра действия (с учетом и под контролем ЛЧ МБТ и неспецифической микрофлоры), а также средств, способствующих (по показаниям) уменьшению выраженности воспалительной реакции и ликвидации проявлений специфической интоксикации, стимуляции макрофагальной системы, улучшению дренажной функции бронхов и гемодинамики малого круга кровообращения, профилактике и коррекции ДВС-синдрома, восстановлению секреторной и моторной функций ЖКТ.

Комплексная рациональная химиотерапия с учетом ЛУ МБТ и с применением патогенетических лечебных мероприятий (овомина, преднизолона, антиоксидантов, иммуностимуляторов, комбинированного магнитолазерного воздействия) позволяет у 60,7% больных ОФТЛ прекратить бактериовыделение в течение 6 мес. стационарного лечения.

Оперативные вмешательства, как планового характера, так и экстренные по жизненным показаниям, должны рассматриваться как очень важный этап (или компонент) комплексного лечения больных КП, что обусловлено морфологической необратимостью специфических изменений в легочной ткани.

*Характеристика отдельных лекарственных средств  
и физиотерапевтических методов, используемых  
для патогенетической терапии ОФТЛ*

**Овомин**

Овомин — принципиально новый ингибитор протеиназ на основе высокоочищенного гликопротеида овомукоида. Овомукоид выделяют из белка элитных пород уток. Молекулярная масса овомукоида 31 000 Да. Овомин обладает селективной антипротеиназной активностью, ингибирующую способность овомина выражают в антитрипсиновых единицах (АТЕ), активность 1 мг овомина составляет 2 700–3 000 АТЕ.

### *Механизм действия*

Овомин обладает поливалентной антипротеиназной активностью преимущественно по отношению к сериновым протеиназам — трипсину,  $\alpha$ -химотрипсину, лейкоцитарной и панкреатической эластазе, лейкоцитарным катепсином G, а также некоторым бактериальным протеиназам. Предназначен для избирательной нейтрализации протеолитических ферментов в плазме крови с целью детоксикации организма при патологических состояниях, сопровождающихся активацией протеолиза и ферментной интоксикацией, а также предотвращения нелимитированного разрушения присутствующих в биологических жидкостях веществ белковой природы. Препарат приводит к балансировке в системе протеиназы-ингибиторы, следствием чего является стабилизация основных показателей системной гемодинамики, нормализация сосудистой проницаемости, снижение выработки кардио-, вазотропных и других биологически активных пептидов, устранение гиперреактивности калликреин-кининовой и свертывающей систем крови. Применяют овомин в качестве лечебного и профилактического средства у взрослых и детей с целью устранения гиперферментемии и детоксикации организма при всех патологических состояниях, сопровождающихся активацией протеолиза.

### *Форма выпуска*

Препарат выпускается в двух лекарственных формах:

1. Раствор овомина для инъекций: 1 мл раствора содержит 12 000 АТЕ овомина, 9 мг натрия хлорида и 1 мг нипагина в воде для инъекций в ампулах по 5 мл.
2. Овомин для инъекций: 60 000 АТЕ стерильного лиофилизированного порошка овомина в стеклянных флаконах.

### *Способ применения*

При интоксикационном синдроме применяют по 60 АТЕ в течение 10–14 дней внутривенно капельно.

### *Противопоказания*

Повышенная чувствительность к препарату, I триместр беременности, лактация.

### **Лейкинферон**

Лейкинферон (ЛФ) представляет собой природный комплексный препарат, содержащий цитокины первой (неспецифической) фазы иммунного ответа, полученный путем стимуляции вирусами лейкоцитов крови здоровых доноров. В состав ЛФ входит интерферон-альфа, интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), фактор ингибции миграции макрофагов (МИФ), фактор ингибции миграции лейкоцитов (ЛИФ) в их естественном соотношении. В процессе производства препарата предусмотрены специальные меры, которые полностью гарантируют безопасность препарата при парентеральном введении. Представляет собой аморфный порошок белого цвета.

### *Механизм действия*

ЛФ обладает противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Ускоряет процессы пролиферации и дифференцировки иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов, активизирует цитолитические и фагоцитарные реакции в организме, предотвращает развитие цитопении и явлений иммунодисперсии, вызванных цитостатической, химио- и радиотерапией. При внутримышечном введении иммунобиологические эффекты сохраняются до 3–5 сут.

### *Форма выпуска*

Препарат выпускается в ампулах по 2 мл, содержащих по 5 000 МЕ интерферона в 1 мл. В упаковке содержится 10 ампул ЛФ.

### *Способ применения*

Основным способом применения является внутримышечный. Растворенный препарат представляет собой бесцветную жидкость, без примесей и осадка.

Суточная доза для детей до 1 года равняется половине ампулы (5 000 МЕ интерферона), для детей старше 1 года, подростков и взрослых — содержимому одной ампулы (10 000 МЕ).

При использовании ингаляционного способа введения содержимое ампулы растворяют в 5 мл дистиллированной воды. Рекомендуется использовать ультразвуковые ингаляторы или небулайзеры.

У отдельных больных через 1–2 ч после введения может наблюдаться повышение температуры тела на 1–1,5° С, сохраняющееся в течение 4–6 ч, что не является противопоказанием для продолжения введения препарата.

При туберкулезе и других воспалительных заболеваниях органов дыхания (бронхит, пневмония) ЛФ рекомендуется применять внутримышечно по 10 000 МЕ ежедневно или через день (5 инъекций) и далее два раза в неделю в сочетании с ингаляциями препарата до устойчивого улучшения клинического состояния больного.

### *Противопоказания*

Препарат не имеет противопоказаний к применению. Опыт лечения беременных отсутствует.

### **Полиоксидоний**

Синтетический препарат — сополимер N-окиси 1,4-этиленпиперазина и N-карбоксиэтил-1,4-этиленпиперазиния бромид, представляет собой лиофилизированную пористую массу с желтоватым оттенком, хорошо растворимую в воде.

### *Механизм действия*

Непосредственно активизирует фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, стимулирует антителообразование, оказывает иммунокорригирующее влияние. Повышает устойчивость мембраны клеток к цитотоксическому действию различных веществ, в том числе и лекарственных препаратов, снижая их токсичность. Полиоксидоний оказывает иммуностимулирующее и детоксикационное действие.

### *Формы выпуска*

Одна ампула или один флакон с лиофилизированным порошком для инъекций содержит 3 или 6 мг полиоксидония; в коробке 5 шт.

Один ректальный суппозиторий содержит 3 или 6 мг полиоксидония, в блистере по 5 шт., в коробке 2 блистера.

### *Способ применения*

Взрослым препарат вводят внутримышечно (содержимое ампулы или флакона растворяют в 1,5–2 мл воды для инъекций или изотонического раствора хлорида натрия), внутривенно капельно (содержимое ампулы или флакона растворяют в 2–3 мл изотонического раствора хлорида натрия, гемодеза, реополиглюкина, стерильно переносят во флаконы с указанными растворами объемом 200–400 мл), ректально (на ночь, после очищения кишечника).

### *Противопоказания*

Беременность и кормление грудью.

### **Ронколейкин**

Ронколейкин — инъекционная лекарственная форма рекомбинантного (полученного методами генной инженерии) интерлейкина-2 человека (ИЛ-2). Представляет собой лиофилизированный порошок или пористую массу, уплотненную в таблетку белого цвета с желтоватым или розоватым оттенком.

### *Механизм действия*

ИЛ-2 является ключевым звеном, определяющим развитие гуморального и клеточного иммунитета. ИЛ-2 продуцируется субпопуляцией Т-лимфоцитов (Т-хелперы) в ответ на антигенную стимуляцию. Синтезированный ИЛ-2 воздействует на Т-лимфоциты, усиливая их пролиферацию и последующий синтез ИЛ-2. Он направленно влияет на рост, дифференцировку и активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток, эпидермальных клеток Лангерганса. От его присутствия зависит развитие цитолитической активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. ИЛ-2 вызывает образование лимфокинактивированных киллеров и активирует инфильтрирующие опухоль клетки. Биологические эффекты ИЛ-2 опосредуются его связыванием со специфическими рецепторами, представленными на различных клеточных мишенях.

### *Форма выпуска*

В лиофильном сухом виде в ампулах в дозах по 0,25 мг (250 000 МЕ), 0,5 мг (500 000 МЕ), 1 мг (1 000 000 МЕ), 2 мг (2 000 000 МЕ).

### *Способ применения*

Раствор ронколейкина разбавляют в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида, в который предварительно необходимо добавить человеческий сывороточный альбумин до конечной концентрации 0,1–0,2% (4–8 мл 10% альбумина) для стабилизации белка рИЛ-2. Приготовленный раствор вводят в суточной дозе от 0,5 до 2 млн. МЕ внутривенно капельно в течение 4–6 ч, повторные введения необходимо делать с перерывами в 1–3 дня.

### *Противопоказания*

Повышенная чувствительность к рекомбинантному ИЛ-2 или любому компоненту препарата в анамнезе. Требуется осторожность при использовании препарата при беременности, аутоиммунных и тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях.

### **Рибомунил**

Рибомунил — рибосомально-протеогликановый комплекс из наиболее распространенных возбудителей инфекций ЛОР-органов и дыхательных путей: *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*. Рибомунил относится к стимуляторам специфического и неспецифического иммунитета.

### *Механизм действия*

Входящие в состав рибомунилы рибосомы содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам бактерий, и при попадании в организм вызывают образование специфических антител к этим возбудителям. Мембранные протеогликаны стимулируют неспецифический иммунитет, что проявляется в усилении фагоцитарной активности макрофагов и полинуклеарных лейкоцитов, повышении факторов неспецифической резистентности. Препарат стимулирует функцию Т- и В- лимфоцитов, продукцию сывороточных и секреторных иммуноглобулинов типа IgA, интерлейкина-1, а также альфа-интерферона.

### *Форма выпуска*

Препарат выпускается в трех лекарственных формах:

- таблетки: в упаковке 12 шт.;
- таблетки: в упаковке 4 шт.;
- гранулят для приготовления раствора для приема внутрь: в пакетиках, по 4 штуки в упаковке.

### Способ применения

Препарат применяют один раз в сутки утром натощак. В первый месяц лечения рибомунил назначают ежедневно в первые 4 дня каждой недели, в течение 3 недель. В последующие 5 мес. — в первые 4 дня каждого месяца. При ОФТЛ можно рекомендовать прием рибомунила в течение одного месяца (по схеме первого месяца приема).

### *Противопоказания*

Повышенная чувствительность к препарату.

## **КВЧ-терапия**

КВЧ-терапия представляет собой воздействие на организм с лечебно-профилактическими целями электромагнитными волнами миллиметрового диапазона (частота от 30 до 330 ГГц, длина волны от 10 до 1 мм.)

### *Механизм действия*

Применение КВЧ-терапии при многих видах патологии сопровождается выраженным клиническим эффектом, в том числе и при туберкулезе легких. Реакция организма развивается в рамках общего адаптационного синдрома и проявляется в увеличении неспецифической устойчивости организма к факторам внешней среды. Возникает нейрогуморальная активизация антиоксидантной системы, что блокирует процессы перекисного окисления липидов, это способствует исчезновению явлений туберкулезной интоксикации и заживлению деструкций. Установлено, что в положительном эффекте КВЧ-терапии одним из возможных механизмов является нормализация функции фагоцитирующих клеток крови в виде устранения их перераздражения. Также увеличивается количество Т- и В- лимфоцитов, снижается количество супрессорной субпопуляции. После воздействия КВЧ-терапии в подавляющем большинстве случаев усиливается капиллярный кровоток в пораженной зоне, при этом наблюдается и симметричное ускорение кровотока на противоположном легком, что свидетельствует о нервно-рефлекторном воздействии.

### *Способ применения*

КВЧ-терапия проводится на аппаратах серии «Промень» (модели П14Т и П14Т-1), «Явь-1», «Электроника-КВЧ» и др.

Используются электромагнитные колебания фиксированной частоты 42,2 ГГц. Процедура может проводиться как в непрерывном, так и в импульсном режиме, в зависимости от состояния больного. Индуктор устанавливается на проекцию вилочковой железы и на проекцию очага поражения последовательно, время воздействия зависит от выбранного режима. Курс лечения от 10–12 до 20–30 процедур.

КВЧ-терапия может назначаться в любые сроки лечения больных, через месяц курс может быть повторен.

#### *Противопоказания*

Абсолютных противопоказаний к КВЧ-терапии не существует. Относительные противопоказаниями являются кровохарканье и кровотечение.

#### **Надвенное лазерное облучение крови**

Надвенное (чрескожное) лазерное облучение крови — это воздействие низкоэнергетическим лазерным излучением на кровь пациента.

#### *Механизм действия*

Стимуляция кроветворения (увеличение количества эритроцитов, ретикулоцитов, усиление митотической активности клеток костного мозга); активация антиоксидантной системы организма; активизация неспецифической резистентности организма; стимуляция клеточного и гуморального иммунитета; бактерицидный эффект.

#### *Способ применения*

Надвенное лазерное облучение крови проводят контактно через специальный световод на область кубитальной вены. Используется лазер инфракрасного диапазонов, время воздействия от 14 до 30 мин. Курс лечения состоит из 10–14 процедур. Процедура может назначаться в любые сроки лечения, независимо от тяжести состояния больного.

*Противопоказания*

Злокачественные и доброкачественные новообразования, системные заболевания крови, тиреотоксикоз, психозы, индивидуальная непереносимость.