

# ХИМИОЛАЗЕРОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА, БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

УДК 616.248—002.5—003.2:615.28/849.19

Поступила 11.05.2011 г.



Д.А. Сулягина, ассистент кафедры туберкулеза;  
А.С. Шпрыков, к.м.н., доцент кафедры туберкулеза

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

**Цель исследования** — изучить особенности динамики цитокинового статуса, ближайшие и отдаленные результаты лечения больных инфильтративным туберкулезом легких, в комплексной терапии которых применялось низкоинтенсивное лазерное излучение.

**Материалы и методы.** Изучены результаты лечения 35 человек с инфильтративным туберкулезом легких, которым применялась лазеротерапия, и 14 человек, в лечении которых лазеротерапия не использовалась. Проанализирована динамика концентрации интерферона- $\gamma$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина-8 в плазме крови перед началом лечения, через 1,5 мес лечения, через 2,5–3 мес лечения и перед выпиской. Отдаленные результаты лечения оценены у 23 человек основной группы и 10 человек контрольной группы.

**Результаты.** На фоне лечения у больных инфильтративным туберкулезом легких отмечается снижение уровня цитокинемии, более выраженное у пациентов основной группы. При использовании лазеротерапии прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада, клиническое излечение наступало чаще и в более ранние сроки, формировались менее выраженные остаточные изменения.

**Ключевые слова:** инфильтративный туберкулез легких, низкоинтенсивное лазерное излучение, цитокины, ближайшие и отдаленные результаты лечения.

## English

## Chemolasertherapy of patients with infiltration pulmonary tuberculosis: assessment of cytokine status, immediate and long-term results of treatment

D.A. Sutyagina, Tutor, the Department of Tuberculosis;  
A.S. Shprykov, PhD, Associate Professor, the Department of Tuberculosis

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

**The aim of the investigation** is to study the characteristics of cytokine status dynamics, immediate and long-term results of treatment of patients with infiltration pulmonary tuberculosis, who underwent low intensive laser therapy in complex therapy.

**Materials and Methods.** There have been studied treatment results of 35 patients with infiltration pulmonary tuberculosis, who underwent laser radiation, and 14 patients without laser therapy. There have been analyzed the dynamics of interferon- $\gamma$  concentration, tumour- $\alpha$  and interleukine-8 necrosis factor in blood plasma before the treatment, after 1.5 months of treatment, after 2.5–3 months of treatment and before discharge. Long-term results of treatment have been assessed in 23 patients of the main group and 10 patients of the control group.

**Results.** Against the background of treatment of patients with infiltration pulmonary tuberculosis there is observed the decrease of cytokinemia level, the most marked in the patients of the main group. When using laser therapy, bacterioexcretion discontinues, breaking cavities are closing, clinical recovery occurs more often and earlier, and the residual changes are less expressed.

**Key words:** infiltration pulmonary tuberculosis, low intensive laser radiation, cytokines, immediate and long-term results of treatment.

Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации остается весьма напряженной [1]. Увеличивается удельный вес распространенных специфических процессов с выраженными клиническими проявлениями, среди которых ведущей является инфильтративная форма: у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания она встречается в более чем половине случаев [2, 3].

Химиотерапия является основным методом лечения туберкулеза, однако в последние годы эффективность ее заметно снижается, что обусловлено не только увеличением распространенных деструктивных форм туберкулеза, но и ростом лекарственной устойчивости возбудителя [1, 2]. Необходимость длительного приема противотуберкулезных препаратов приводит к проявлению их побочного

Для контактов: Сулягина Дина Андреевна, тел. раб. 8(831)432-85-92, тел. моб. +7 8-909-283-50-51; e-mail: dina-sutyagina@yandex.ru

действия, вызывая развитие токсико-аллергических реакций. Все это делает актуальным использование немедикаментозных патогенетически обоснованных методов, способных повысить эффективность химиотерапии. Одним из таких методов является низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), обладающее противовоспалительным, иммуномодулирующим, антиоксидантным действием, стимулирующее процессы регенерации и улучшающее микроциркуляцию в тканях. Применение химиолазеротерапии при туберкулезе легких позволяет достигнуть рассасывания инфильтративных изменений, закрытия полостей распада и абацилирования мокроты в более ранние сроки и у большего числа пациентов [4, 5].

Развитие туберкулезного процесса зависит от реактивности организма и состояния его защитных сил, вирулентности микобактерий и длительности их персистенции в паренхиматозных органах. Контроль над микобактериями туберкулеза осуществляется широким спектром иммунокомпетентных клеток и продуцируемых ими цитокинов [6, 7].

**Цель исследования** — изучение особенностей динамики цитокинового статуса больных инфильтративным туберкулезом легких, в комплексной терапии которых применялось низкоинтенсивное лазерное излучение, а также ближайших и отдаленных результатов лечения.

**Материалы и методы.** Обследованы 49 пациентов с инфильтративным туберкулезом легких, проходивших лечение в Нижегородском областном противотуберкулезном диспансере в 2005–2006 гг. Основную группу составили 35 больных (14 женщин и 21 мужчина), в комплексном лечении которых применялась лазеротерапия, группу сравнения — 14 пациентов (2 женщины и 12 мужчин), в лечении которых НИЛИ не использовалось. Отдаленные результаты лечения (через 5 лет наблюдения) изучены у 33 пациентов: у 23 — из основной группы и у 10 — из группы сравнения. Возраст пациентов основной группы составлял 16–70 лет (в среднем  $37,5 \pm 2,4$  года), в группе сравнения — 20–65 лет (в среднем  $38,4 \pm 3,6$  года). В обеих группах преобладали больные в возрасте 21–30 лет (28,6% — в основной и 35,7% — в группе сравнения) и 41–50 лет (34,3% — в основной и 21,4% — в группе сравнения). Таким образом, по возрасту обе группы были сравнимы. Как в основной группе, так и в группе сравнения преобладали сельские жители — 65,7 и 71,4% соответственно. В основной группе было 57,1% работающих (рабочие — 31,4% и служащие — 25,7%) и 42,9% неработающих; в группе сравнения — 35,7% работающих (рабочие — 28,6% и служащие — 7,1%) и 64,3% пациентов не работали.

Диагноз инфильтративного туберкулеза легких устанавливали на основании клинико-рентгенологических данных и результатов лабораторно-инструментального и микробиологического исследований. Туберкулезный процесс у пациентов основной группы определяли примерно одинаково часто при проведении профилактической флюорографии (45,7%) и клиническим методом (42,9%), эпидемиологическим методом выявлено 3 пациента (8,6%) и лабораторным методом — 1 (2,8%). В группе сравнения туберкулез был определен в большинстве случаев при проведении профилактической флюорографии (57,1%), реже — клиническим методом (42,9% случаев). Средний объем поражения легочной ткани у пациентов обеих групп составил 5 сегментов с учетом очагов бронхогенного засева. Полости распада

в легочной ткани определялись у 34 пациентов основной группы (97,1%) и у 14 больных группы сравнения (100%).

Абсолютное большинство пациентов были бактериовыделителями: 31 пациент (88,6%) — в основной группе, 14 (100%) — в группе сравнения. У 4 пациентов основной группы бактериовыделения не установлено, несмотря на наличие деструктивных изменений в легких. Микобактерии туберкулеза обнаружены у 41,9% больных основной группы и у 42,8% — группы сравнения методом люминесцентной микроскопии и культуральным методом, только бактериологическим методом — у 58,1 и 57,2% пациентов первой и второй групп. Множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза отмечалась примерно у одной трети пациентов (32,2% — в основной группе и 35,7% — в группе сравнения). Следовательно, характеристики туберкулезного процесса у пациентов основной группы и группы сравнения были идентичными.

Все пациенты получали стандартное противотуберкулезное лечение в соответствии с приказом №109 Министерства здравоохранения России. Больным основной группы дополнительно проведено 1 или 2 курса НИЛИ. Первый курс лазеротерапии назначался с конца 2-й недели лечения, повторный — через 2 нед после окончания первого курса, т.е. примерно через 1,5 мес от начала терапии. Курс инфракрасного воздействия состоял из 15 ежедневных процедур (с двухдневным перерывом в субботу и воскресенье) и проводился с помощью аппарата «Мустанг-2000» (ООО «НПЛЦ «Техника», Москва). Воздействие НИЛИ осуществлялось в соответствии с проекцией изменений в легких на грудную клетку, чрескожно, с 2–4 точек, с частотой 50–150 Гц, мощностью 5–10 Вт, суммарное время воздействия составляло 6–9 мин. При большой распространенности процесса воздействие осуществляли надвенно (на проекцию кубитальных вен) мощностью 0,4 Вт, частотой 50–80 Гц, суммарное время воздействия составляло 10 мин.

Определение концентрации цитокинов — интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-8 (ИЛ-8) — в плазме крови проводили перед началом лечения, после первого курса лазеротерапии (через 1,5 мес лечения), после второго курса лечения (через 2,5–3 мес лечения) и перед выпиской из стационара с помощью набора реактивов ЗАО «Вектор Бест» (Санкт-Петербург) иммуноферментным методом. Нормальные уровни цитокинов определяли при обследовании здоровых людей (38 доноров): ИФН- $\gamma$  —  $7,33 \pm 0,6$  пг/мл, ФНО- $\alpha$  —  $0,75 \pm 0,05$  пг/мл и ИЛ-8 —  $11,6 \pm 3,17$  пг/мл.

**Результаты и обсуждение.** Уровень ИФН- $\gamma$  в плазме крови до начала химиотерапии у всех больных был повышен и в основной группе колебался от 25 до 170 пг/мл (в среднем  $67,9 \pm 7,1$  пг/мл), в контрольной группе — от 7,5 до 110 пг/мл (в среднем —  $42,2 \pm 8,7$  пг/мл). На фоне лечения у всех отмечено его снижение, при этом статистически значимое снижение среднего уровня до  $45,8 \pm 5,2$  пг/мл ( $p=0,0001$ ) отмечено в основной группе уже после первого курса лазеротерапии. После второго курса НИЛИ средний уровень ИФН- $\gamma$  снизился до  $23,5 \pm 2,1$  пг/мл ( $p=0,0001$  по сравнению со средним уровнем его до начала химиотерапии и  $p=0,003$  — по сравнению со средним уровнем после первого курса лазеротерапии). К моменту выписки из стационара у пациентов основной группы он составил  $18,7 \pm 2,5$  пг/мл. У больных группы сравнения средний

уровень ИФН- $\gamma$  через 1,5 мес лечения незначительно снизился — до  $40,5 \pm 5,7$  пг/мл. Через 2,5–3 мес снижение его было более значительным — до  $31,7 \pm 4,9$  пг/мл ( $p=0,041$  по сравнению со средним уровнем ИФН- $\gamma$  через 1,5 мес лечения), к моменту выписки из стационара он составил  $30 \pm 3,4$  пг/мл.

Средние уровни ФНО- $\alpha$  в плазме крови до начала химиотерапии были также повышены и составили в основной группе  $4,2 \pm 0,2$  пг/мл, в контрольной —  $5,7 \pm 2,7$  пг/мл. После первого курса НИЛИ средний уровень ФНО- $\alpha$  у пациентов основной группы недостоверно увеличился до  $6,2 \pm 1,4$  пг/мл, после второго курса лазеротерапии достоверно снизился до  $3,2 \pm 0,3$  пг/мл ( $p=0,005$ ) и к моменту выписки из стационара составил  $2,6 \pm 0,2$  пг/мл. В группе сравнения отмечено его снижение до  $3,3 \pm 0,3$  пг/мл через 1,5 мес лечения, в дальнейшем же он практически не изменялся, составив примерно  $3,3 \pm 0,3$  пг/мл через 2,5–3 мес лечения и к моменту выписки.

Средние уровни ИЛ-8 в плазме крови до начала химиотерапии в основной группе и в группе сравнения были повышены, достоверно не различались и составляли соответственно  $26,1 \pm 2,4$  и  $24,3 \pm 4,1$  пг/мл. У пациентов основной группы после первого курса лазеротерапии содержание ИЛ-8 повысилось до  $45,1 \pm 11,2$  пг/мл, после второго курса — достоверно снизилось до  $19,3 \pm 2,9$  пг/мл ( $p=0,016$ ) и к моменту выписки из стационара составило  $20,3 \pm 4,5$  пг/мл. В группе сравнения его уровень практически не изменялся и составлял  $23,6 \pm 3,2$  пг/мл через 1,5 мес лечения,  $24,6 \pm 3,1$  пг/мл — через 2,5–3 месяца лечения и  $23,9 \pm 3,8$  пг/мл — к моменту выписки.

В результате проводимого лечения абацилирование достигнуто у всех пациентов основной группы (100%) и у 13 пациентов группы сравнения (92,9%), средний срок прекращения бактериовыделения в основной группе составил 1,8 мес, в группе сравнения — 2,2 мес. Закрытие полостей распада в основной группе достигнуто у 26 пациентов (76,5%), причем в большинстве случаев (у 23 пациентов) консервативным методом, в группе сравнения — у 7 пациентов (50%), из них 4 пациента были прооперированы. Средний срок закрытия полостей распада составил 4 мес в основной группе и 5,5 мес — в группе сравнения. Важно отметить, что, несмотря на полученную положительную динамику на стационарном этапе лечения, у больных инфильтративным туберкулезом легких достигнуть нормализации показателей содержания цитокинов к моменту выписки из стационара не удалось, они лишь приближаются к нормальным показателям здоровых лиц, что соответствует данным других исследователей [7].

Авторами была проведена работа по отслеживанию отдаленных результатов лечения больных туберкулезом, в терапии которых применялось НИЛИ. Полученные данные к 5-му году наблюдения позволяют говорить о более высокой эффективности лечения больных основной группы. К 5-му году наблюдения в основной группе выбыли из района 2 человека (на 1-м году наблюдения), причем одна из пациенток к этому моменту была уже переведена с клиническим излечением туберкулеза в III группу диспансерного учета

(ДУ) с малыми остаточными изменениями. Клиническое излечение туберкулеза было достигнуто у 20 пациентов, из них 16 человек были сняты с ДУ и 4 человека наблюдались с клиническим излечением туберкулеза по III группе ГДУ. Малые остаточные изменения определялись у 13 пациентов и большие остаточные изменения — у 7. По IIA группе состоял на ДУ 1 пациент, инфильтративный туберкулез у которого трансформировался в фиброзно-кавернозную форму, отмечалось прогрессирование процесса.

В группе сравнения к 5-му году наблюдения выбыл из района 1 пациент (на 1-м году наблюдения), умер по причине инсульта 1 пациент (на 2-м году наблюдения). Клиническое излечение достигнуто у 5 человек, из них 3 человека сняты с ДУ и 2 пациента наблюдаются по III группе ДУ. После перенесенного туберкулеза малые остаточные изменения определялись у 2 пациентов и большие остаточные изменения у 3 человек. По IIA группе ДУ состояли на диспансерном учете 2 пациента, инфильтративный туберкулез у одного из них, несмотря на лечение, трансформировался в фиброзно-кавернозный, процесс прогрессировал, а у другого отмечено формирование туберкуломы с распадом. У 1 пациента на 3-м году наблюдения отмечен рецидив туберкулеза — инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого с распадом, а к 5-му году наблюдения он состоял на учете по IB группе ДУ, было достигнуто закрытие полости распада и стабилизация туберкулезного процесса.

**Заключение.** На фоне проводимого противотуберкулезного лечения у всех больных инфильтративным туберкулезом легких отмечается снижение уровня цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-8). Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексной противотуберкулезной терапии оказывает дополнительный лечебный эффект, способствуя более выраженному снижению цитокинемии: уровни цитокинов после второго курса НИЛИ и при выписке приближаются к показателям здоровых лиц. Отмечается улучшение показателей госпитальной эффективности лечения (негативация мокроты, закрытие полостей распада), прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада наступает в более ранние сроки, чаще достигается клиническое излечение туберкулеза, формируются менее выраженные остаточные изменения.

## References

1. Shilova M.V. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2010; 5: 14–21.
2. Cherkasov V.A., Stepanov S.A., Miroshnikova I.P. et al. *Problemy tuberkuleza* 2002; 4: 16–19.
3. Mishin V.Yu., Nazarova N.V., Kononets A.S. et al. *Problemy tuberkuleza* 2006; 10: 7–12.
4. Vinokurova M.K., Gavril'ev S.S., Petukhova N.Yu. et al. *Problemy tuberkuleza* 1997; 2: 21–22.
5. Litvinov V.I., Dobkin V.G., Lebedev K.M., Lovacheva O.V. *Problemy tuberkuleza* 1997; 4: 58–60.
6. Novitskiy V.V., Sinit'syna V.A., Voronkova O.V. et al. *Problemy tuberkuleza* 2005; 6: 39–42.
7. Shkarin A.V., Belousov S.S., Anikina O.A. et al. *Problemy tuberkuleza* 2008; 8: 34–38.