

ния; веноулярная бранша атонична. Кровоток крайне замедлен, заметно расслоен. После курса лечения отек исчез; число ФК увеличилось до 8—10 в поле зрения; веноулярная бранша была шире артериальной только в 2 раза. Кровоток стал быстрым, равномерным; расслоения не наблюдалось.

Тепловизионная диагностика: до лечения отмечалось значительное снижение температуры кончиков пальцев рук, на термограмме был виден симптом "ампутации" фаланг. После курсового лечения температура повысилась более 31°C, на термограмме визуализировалось изображение кисти в полном объеме.

Таким образом, электрофорез диуцифона в диметилсульфоксиде является эффективным лечебным фактором, действующим на важные патогенетические звенья регуляции нарушенных ПК и МГ у больных системной склеродермией.

### ВЫВОДЫ

1. Нарушения периферического кровотока и микрогемодикуляции у больных ССД тесно коррелируют с тяжестью клинической картины заболевания.

2. Электрофорез диуцифона в диметилсульфоксиде — новый способ лечения ССД — выступает как корректор регуляции измененного состояния ПК и МГ, улучшает окислительно-восстановительные процессы, уменьшает воспалительную реакцию.

3. Данный способ лечения рекомендовано повторять больным ССД через 3-4 месяца для стабилизации процесса и улучшения состояния.

Поступила 15.07.96.

### NEW METHOD OF THE TREATMENT OF SYSTEMIC SCLERODERMA — ELECTROPHORESIS OF DIUCIPHONE IN DIMETHYLSULFOXIDE

*L. V. Nikonova*

#### Summary

The new method of the treatment of systemic scleroderma on the basis of combined action of diuciphone dissolved in dimethylsulfoxide and constant electric current regulates the peripheric blood flow changed state and microhemocirculation in patients: improves blood filling rate of artery large branches, creates optimal conditions for collateral blood flow stimulation, improves venous outflow.

УДК 616.24—002.5—08

### ПРИМЕНЕНИЕ КСИМЕДОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

*Ю.Д. Слабнов, О.В. Фирсов, А.А. Визель, А.П. Цибулькин*

*Республиканский медицинский диагностический центр (главрач — Р.З. Абашев) МЗ РТ, кафедра фтизиопульмонологии (зав. — проф. А.А. Визель)*

*Казанского государственного медицинского университета,*

*кафедра клинической лабораторной диагностики (зав. — проф. А.П. Цибулькин)*

*Казанской государственной медицинской академии последипломного образования*

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России в последние годы свидетельствует не только об увеличении числа больных, но и об утяжелении клинических форм заболевания во всех возрастных группах населения [13]. Это обусловлено ростом числа больных, резистентных к современной противотуберкулезной химиотерапии [3,

12], одной из причин которой является нарастание частоты первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) [9].

По мнению ряда исследователей групп, недостаточная эффективность лечения туберкулеза легких может быть связана с дисбалансом между клеточным и гуморальным звеньями имму-

нитета, в котором определяющим фактором выступает подавление Т-клеточного звена [4, 8, 10, 11]. Поэтому применение иммуномодулирующей терапии с целью восстановления функции иммунологических звеньев имеет принципиально важное значение.

Ранее проведенные нами исследования показали высокую иммуностимулирующую активность препаратов пиримидинового ряда [14, 15]. На основании этого у ограниченного числа больных с распространенными формами туберкулеза легких нами впервые в комплексной терапии был использован ксимедон в качестве препарата, воздействующего на иммунологическую реактивность пациентов [17]. Полученные положительные результаты лечения позволили нам и далее применять ксимедон у больных с легочной формой туберкулеза легких.

Под наблюдением находились 53 человека, больных туберкулезом легких (мужчин — 43, женщин — 10, возраст — от 23 до 62 лет). Все больные были разделены на две группы: в 1-й — 22 человека, во 2-й — 31.

Рентгенографические исследования проводили на рентгеновском компьютерном томографе со спиральным сканированием "Siemens". Лабораторные исследования включали общий анализ крови с лейкоформулой, печеночные пробы (общий и прямой билирубин, тимоловая проба, АЛТ, АсАТ, реакция Вельмана) для оценки гепатотоксического эффекта противотуберкулезной терапии. Фенотипирование лимфоцитов выполняли в реакции непрямой иммуофлюоресценции с использованием моноклональных антител серии ИКО (РОНЦ РАМН) и "Becton Dickinson Immunology Systems" на проточном цитофлуориметре "FACScan Becton Dickinson" к рецепторам CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup> [1]. Гуморальный иммунитет оценивали по количеству иммуноглобулинов А, М, G в периферической крови турбидиметрическим методом [6]. Для оценки неспецифических факторов резистентности исследовали фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарное число (ФЧ), абсолютный фагоцитарный показатель (АФП), использовали нитросинтетразоловый тест в спонтанной и стимулированной реакциях (НСТсп и НСТст). У больных инфильтративным туберкулезом легких анализировали результаты кожных туберкулиновых проб (проба Манту с АТК в разведении 1:10000). Вся полу-

ченная информация была статистически обработана с использованием программно-математической системы "Analysis". Данные таблиц представлены в виде  $M \pm m$ . Статистическая обработка включала: а) попарное сравнение результатов (до и после лечения) в каждой обследованной группе; б) динамику показателя эффективности лечения (ПЭЛ) между 1 и 2-й группами, который вычисляли по формуле:

$$\text{ПЭЛ} = \frac{a-b}{b} \cdot 100\%$$
, где  $a$  — показатель после лечения,  $b$  — показатель до лечения.

Инфильтративный туберкулез легких в фазе распада и обсеменения был диагностирован у большинства больных в обеих группах: в 1-й — у 77,3% больных, во 2-й — у 71%. На рентгенограммах визуализировались выраженные инфильтративные изменения с деструкцией легочной ткани и очагами обсеменения. Более тяжелые формы туберкулеза легких — диссеминированный и фиброзно-кавернозный — в 1-й группе выявлены у 13,6% и 9,1% пациентов, во 2-й — у 16,1% и 12,9%. Объем поражения легочной ткани специфическим воспалительным процессом составлял от 3—4 до 12—14 сегментов.

Клинические симптомы интоксикации (слабость, анорексия, потеря массы тела и др.) и присутствие МБТ в мокроте определялись у всех больных, однако более тяжелые формы туберкулеза — чаще у больных 2-й группы (как по клинической картине, так и по данным рентгенографических исследований). Это подтверждалось более частым обнаружением в данной группе по сравнению с больными 1-й группы анергических реакций на внутрикожное введение АТК (VI и IV разведения), более высоким абсолютным содержанием нейтрофильных лейкоцитов ( $6,46 \pm 0,7 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $5,45 \pm 0,6 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и низким абсолютным количеством лимфоцитов ( $1,69 \pm 0,13 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $2,08 \pm 0,15 \cdot 10^9/\text{л}$ ).

Базисная терапия у больных обеих групп состояла в назначении 3—4 противотуберкулезных препаратов, включая изониазид, рифампицин, стрептомицин, пиперазидин (этамбутол) и витаминов, по показаниям предписывали бронхолитики, кардиотоники, дезинтоксикационную и другую симптоматическую терапию. У больных 2-й группы в связи с более тяжелым течением туберкулезного процесса в качестве патогенетической терапии был использован препарат пиримидинового

ряда с иммуностимулирующей активностью — ксимедон. Препарат применяли в виде порошка по 0,5 внутрь 4 раза в день в течение 60 дней на сроках 3—6 недель после поступления больного в клинику и начала базисной химиотерапии. Эффективность лечения оценивали через 2—2,5 месяца после начала лечения по клинико-рентгенологическим и лабораторным данным.

Полученные результаты подтвердили эффективность использования ксимедона в комплексном лечении больных туберкулезом легких. После курса лечения в обеих группах отмечалось уменьшение признаков интоксикации, особенно выраженное во 2-й группе больных, получавших дополнительно к базисной терапии ксимедон. Так, в 1-й группе субъективное улучшение общего состояния с повышением аппетита и двигательной активности наблюдалось у 6 (27,3%) больных, в то время как во 2-й группе — у 11 (36%). Более того, применение ксимедона снизило выраженность побочных реакций на базисную противотуберкулезную терапию. В процессе лечения в 1-й группе было установлено 4 случая побочных эффектов противотуберкулезной химиотерапии (токсического и токсико-аллергического характера), тогда как во 2-й группе их не было ни на основные противотуберкулезные химиопрепараты, ни на ксимедон.

Данные рентгенологического обследования подтвердили выводы об эффективности ксимедона. В 1-й группе признаки рассасывания инфильтрации легочной ткани обнаружены в 54,6% случаев, значительная выраженность которой отмечалась у 36,4% из них. Незначительная эффективность лечения наблюдалась у 27,3% больных, эффект отсутствовал у 18,2%. В группе с использованием ксимедона эффективность терапии подтвердилась рентгенологически у 80,7% больных, с выраженным рассасыванием — у 48,4%. Незначительные признаки рассасывания во 2-й группе отмечены у 12,9% больных, а отсутствие динамики процесса подтверждали рентгенограммы 6,4% больных. Динамика закрытия полостей распада легочной ткани в двух группах в течение относительно небольшого для больных с распространенными формами туберкулеза легких срока лечения достоверно не различалась.

Лабораторные показатели до и после лечения также подтвердили терапевтическую ценность использования ксимедона. Во 2-й группе через 2 месяца

терапии абсолютное число лейкоцитов в периферической крови стало достоверно ниже, чем было до назначения ксимедона ( $8,93 \pm 0,79 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $7,53 \pm 0,72 \cdot 10^9/\text{л}$ ;  $P < 0,05$ ), в то же время у больных 1-й группы при общем снижении числа лейкоцитов достоверной разницы не наблюдалось ( $8,1 \pm 0,72 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $7,31 \pm 0,7 \cdot 10^9/\text{л}$ ;  $P > 0,05$ ). Статистически достоверные изменения выявлены нами и в лейкоформуле.

Таким образом, по данным рентгенографических исследований и лейкоформуле можно сделать вывод о том, что у больных 2-й группы наблюдалась более выраженная положительная динамика клинико-лабораторных показателей. То, что во 2-ю группу вошли больные с наиболее тяжелыми по клинической картине и распространенными формами туберкулеза легких, у которых базисная терапия нередко оказывалась малоэффективной, подтверждают и иммунологические показатели (табл. 1). У них были более выраженные нарушения иммунологической реактивности, чем у больных 1-й группы. Так, отмеченный нами ранее у больных 2-й группы более низкий уровень лимфоцитов в периферической крови обусловлен прежде всего уменьшением абсолютного содержания лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+$  и их регуляторной субпопуляции  $CD4^+$  и с фенотипом  $CD19^+$ , а также снижением уровня IgG в сыворотке крови (табл. 2). Подобный характер изменений отмечен в работе А.С. Павлюк и соавт. [8], которые более детально исследовали фенотип иммунокомпетентных клеток с определением ранних ( $CD25^+$ ,  $CD71^+$ ) и поздних ( $DR^+$ ) маркеров активации, причем в периферической крови у больных туберкулезом легких содержание  $CD3^+ - DR^+$  лимфоцитов повышалось в результате преимущественной активации субпопуляции  $CD8^+$ . Этим же можно объяснить более выраженное снижение соотношения  $CD4^+/CD8^+$  у больных 2-й группы. Таким образом, тяжелые формы туберкулеза легких сопровождаются выраженными изменениями количественных показателей и функциональной активности иммунной системы.

Курс противотуберкулезной терапии приводил к клиническому улучшению и соответственно к более или менее выраженной нормализации иммунологических показателей. Динамика иммунограммы указывала на наличие

Таблица 1

Показатели абсолютного содержания лимфоцитов и их популяционного состава ( $\times 10^9/\text{л}$ ) в периферической крови больных распространенными формами туберкулеза легких

Показатели	Группы	До лечения	После лечения
Лимфоциты	1-я	2,08 $\pm$ 0,15	2,03 $\pm$ 0,19
	2-я	1,69 $\pm$ 0,13	1,95 $\pm$ 0,18***
CD3 <sup>+</sup>	1-я	1,33 $\pm$ 0,14	1,29 $\pm$ 0,16
	2-я	0,89 $\pm$ 0,12***	1,10 $\pm$ 0,13***
CD4 <sup>+</sup>	1-я	0,87 $\pm$ 0,09	0,80 $\pm$ 0,09
	2-я	0,68 $\pm$ 0,07***	0,89 $\pm$ 0,12***
CD8 <sup>+</sup>	1-я	0,69 $\pm$ 0,08	0,73 $\pm$ 0,10
	2-я	0,56 $\pm$ 0,05	0,65 $\pm$ 0,07
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1-я	1,35 $\pm$ 0,1	1,30 $\pm$ 0,10
	2-я	1,27 $\pm$ 0,08	1,48 $\pm$ 0,12***
CD19 <sup>+</sup>	1-я	0,24 $\pm$ 0,03	0,23 $\pm$ 0,05
	2-я	0,13 $\pm$ 0,01***	0,16 $\pm$ 0,03*
CD16 <sup>+</sup>	1-я	0,30 $\pm$ 0,03	0,36 $\pm$ 0,05
	2-я	0,28 $\pm$ 0,03	0,26 $\pm$ 0,03
HLA-DR <sup>+</sup>	1-я	0,24 $\pm$ 0,02	0,21 $\pm$ 0,03
	2-я	0,25 $\pm$ 0,05	0,22 $\pm$ 0,03**

*Примечание.* \*Различия достоверны между показателями до и после лечения в каждой обследованной группе ( $P < 0,05$ ); \*\* ПЭЛ между 1 и 2-й группами ( $P < 0,05$ ); \*\*\* между показателями 1 и 2-й групп (как до, так и после лечения;  $P < 0,05$ ).

Таблица 2

Уровень иммуноглобулинов (г/л) в периферической крови больных распространенными формами туберкулеза легких

Показатели	Группы	До лечения	После лечения
IgA	1-я	3,14 $\pm$ 0,32	3,61 $\pm$ 0,21
	2-я	2,83 $\pm$ 0,32	3,29 $\pm$ 0,24
IgM	1-я	1,95 $\pm$ 0,2	1,68 $\pm$ 0,14
	2-я	2,34 $\pm$ 0,27	2,35 $\pm$ 0,19***
IgG	1-я	23,39 $\pm$ 2,08	18,97 $\pm$ 1,14*
	2-я	17,52 $\pm$ 0,76***	20,01 $\pm$ 1,53*

*Примечание.* \*Различия достоверны между показателями до и после лечения в каждой обследованной группе ( $P < 0,05$ ); \*\*\* между показателями 1 и 2-й групп (как до, так и после лечения;  $P < 0,05$ ).

благоприятных сдвигов после курса терапии, более заметное у больных, принимавших ксимедон. Так, во 2-й группе к концу лечения относительное содержание лимфоцитов достоверно возросло с 21,63 $\pm$ 2,4% до 28,25 $\pm$ 2,4% ( $P < 0,05$ ). Темп нарастания числа лимфоцитов в периферической крови после курса лечения по отношению к исходному уровню во 2-й группе был достоверно выше, чем в 1-й (ПЭЛ). Приме-

Таблица 3

Показатели активности фагоцитарных клеток в периферической крови больных распространенными формами туберкулеза легких

Показатели	Группы	До лечения	После лечения
Фагоцитарная активность нейтрофилов, %	1-я	72,1 $\pm$ 3,0	68,1 $\pm$ 3,7
	2-я	69,3 $\pm$ 3,1	65,7 $\pm$ 3,2
Фагоцитарное число, ед.	1-я	4,2 $\pm$ 0,3	4,3 $\pm$ 0,4
	2-я	4,1 $\pm$ 0,3	4,02 $\pm$ 0,3
НСТ спонтанный, %	1-я	26,7 $\pm$ 5,7	23,4 $\pm$ 4,3
	2-я	29,3 $\pm$ 4,3	26,9 $\pm$ 3,7
НСТ стимулированный, %	1-я	38,9 $\pm$ 5,9	33,1 $\pm$ 5,1
	2-я	48,7 $\pm$ 4,5	45,5 $\pm$ 4,1***

*Примечание.* \*\*\* Различия достоверны между показателями 1 и 2-й групп (как до, так и после лечения;  $P < 0,05$ ).

нение препарата ксимедона в комплексной терапии приводило к достоверному увеличению как относительного и абсолютного содержания лимфоцитов с фенотипом CD<sup>+</sup>, так и регуляторной субпопуляции CD4<sup>+</sup> с 0,68 $\pm$ 0,07 до 0,89 $\pm$ 0,12 ( $P < 0,05$ ). Это, по-видимому, обусловлено влиянием ксимедона на пролиферативную активность и созревание предшественников Т-лимфоцитов, что отмечено нами ранее [2]. Содержание популяции с супрессорной активностью CD8<sup>+</sup> при воздействии ксимедона не изменилось, однако достоверно возросло важное в клиническом прогнозе соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> с 1,26 $\pm$ 0,09 до 1,48 $\pm$ 0,12 ( $P < 0,05$ ). Количество клеток с фенотипом HLA-DR<sup>+</sup> поздних маркеров активации, скорее всего, свидетельствует об увеличении числа функционально активных Т-лимфоцитарных субпопуляций [7, 8]. Поэтому одной из возможных точек приложения ксимедона у больных туберкулезом являются лимфоциты с фенотипом CD4<sup>+</sup>-DR<sup>+</sup>, что подтверждается и тем, что эффективная иммунологическая защита от МБТ связана с развитием гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) с преимущественным вовлечением CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. Эти лимфоциты необходимы для активации и дифференцировки клеток, участвующих в ГЗТ, а также ЦТЛ [16].

Наряду с активацией клеточного звена иммунитета, применение ксимедона вызвало более выраженное уве-

личение как числа лимфоцитов с фенотипом CD19<sup>+</sup>, так и уровня иммуноглобулинов в периферической крови (табл. 2). Тенденция к увеличению у больных 2-й группы сывороточного IgG с  $17,52 \pm 0,75$  до  $20,0 \pm 1,5$  г/л является благоприятным признаком течения патологического процесса. Считается, что специфические антитела, принимающие участие в механизмах защиты, относятся к классу IgG [4]. Повышенное содержание в сыворотке крови IgA (табл. 3) при одновременной стимуляции активности Т-клеточного звена иммунитета в подавляющем большинстве случаев отмечается при благоприятной динамике заболевания [5], что также подтверждается нами положительными клинико-рентгенологическими сдвигами.

Клиническая эффективность использования ксимедона в проведенных исследованиях не сопровождалась достоверными сдвигами фагоцитарной активности (табл. 3). Хотя, по нашему мнению, достаточно важным было снижение в процессе лечения активности спонтанного НСТ-теста.

## ВЫВОДЫ

1. Ксимедон в комплексном лечении распространенных форм туберкулеза легких оказывает более выраженное терапевтическое действие, чем чистая базисная химиотерапия.

2. Одним из механизмов терапевтической эффективности ксимедона могло быть его иммуномодулирующее действие.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах М.М., Литвинов В.И., Гергерт В.Я. и др. Применение новых иммунологических методов при туберкулезе: Метод. рекомендации. — М., 1992.
2. Валимухаметова Д.Ф., Слабнов Ю.Д., Цибулькин А.П. Ксимедон. — Научный сборник материалов экспериментальных и клинических испытаний. — Казань, 1986.
3. Вишневецкий Б.И., Васильев А.В., Голубева Т.М. и др. V Национальный конгресс по бо-

лезным органов дыхания. — Сборник-резюме. — 1995. — Реф. № 1747.

4. Кноринг Б.Е.//Пробл. туб. — 1995. — № 1. — С. 18—21.

5. Кноринг Б.Е.//Пробл. туб. — 1996. — № 1. — С. 15—17.

6. Краснощеклова Е.Е., Валеева К.Т., Мухтарова М.М. Современные методы диагностики и лечения. — Казань—Тетюши, 1993.

7. Мишин В.Ю., Павлюк А.С., Ковальчук Л.В.//Пробл. туб. — 1996. — № 1. — С. 38—40.

8. Павлюк А.С., Беда М.В., Веселова А.В. и др.//Иммунология. — 1993. — № 6. — С. 49—52.

9. Пунга В.В., Жукова М.П., Финкель Р.Н. и др.//V Национальный конгресс по болезням органов дыхания. — Сборник-резюме. — 1995. — Реф. № 1765.

10. Фирсов О.В., Слабнов Ю.Д., Мустафин И.Г. и др. // Казанский мед. ж. — 1996. — № 2. — С. 98—102.

11. Хоменко А.Г., Авербах М.М., Гергерт В.Я.//Пробл. туб. — 1982. — № 10. — С. 21—26.

12. Чуканов В.И., Кузьмина Н.В.//Пробл. туб. — 1996. — № 1. — С. 17—19.

13. Шилова М.В.//Пробл. туб. — 1996. — № 2. — С. 7—10.

14. Цибулькин А.П., Терещенко В.Ю., Слабнов Ю.Д. Иммуномодуляторы и их значение в инфекционной и неинфекционной патологии. — М., 1988.

15. Цибулькин А.П., Терещенко В.Ю., Слабнов Ю.Д., Резник В.С. I Всесоюзный иммунологический съезд. — Сочи, 1989. — Т. 1. — М., 1989. — С. 295.

16. Naamen J., Matefit R., Res P.// J. Exp. Med. — 1991. — Vol. 174. — P. 583.

17. Tsybulkin A.P., Viesel A.A., Slabnov Yu. D. Firsov O.V.//Tubercle and Lung disease. — 1995. — Vol. 76. — P. 90.

Поступила 03.05.9

## USE OF XYMEDONE IN COMBINED THERAPY OF WIDESPREAD FORMS OF PULMONARY TUBERCULOSIS

Yu. D. Slabnov, O.V. Firsov, A.A. Viesel,  
A.P. Tsybulkin

### S u m m a r y

The use of xymedone in combined specific chemotherapy in disseminated forms of pulmonary tuberculosis results in more pronounced therapeutic effect than the use of pure base therapy. The immunomodulating effect can be one of the mechanisms of the drug action providing positive clinicoroentgenological dynamics.