

років спостерігається тенденція до підвищення захворюваності на пневмонію вказаного контингенту військовослужбовців, що найвірогідніше пов'язано із загальним погіршенням стану здоров'я призовного контингенту (рис. 1)

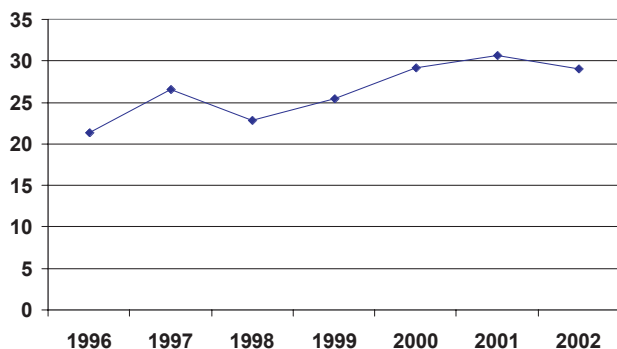


Рис. 1. Динаміка захворюваності на пневмонію військовослужбовців строкової служби Збройних сил України

За останні роки в Збройних силах України зареєстровані лише поодинокі випадки смерті від пневмонії діючих військовослужбовців (в 1997 та 1998 рр. — по 1 випадку, в 1999 р. — 2 випадки, в 2000–2002 рр. таких випадків не було).

Рівень захворюваності військовослужбовців неспецифічними хворобами легень в 2002 році такий: рядового складу — 3,3 на 1000 осіб, офіцерів — 3,6 на 1000 осіб.

Викликає занепокоєння той факт, що в Збройні Сили України потрапляє значна кількість призовників, хворих на бронхіальну астму. В середньому за рік в пульмонологічному відділенні Головного військового клінічного госпіталю обсте-

жуються, лікуються та проходять військово-лікарську комісію для звільнення з лав Збройних сил 10 військовослужбовців з бронхіальною астмою, причому у 8 з них, як правило, діагноз бронхіальної астми може бути встановлений до призову за умови виконання вимог Наказу № 311 МОЗ 1999 р. — детального обстеження — вивчення анамнезу життя та проведення дихальних тестів з інгаляційними бронхолітиками або провокаційних тестів з ацетилхоліном, метахоліном чи гістаміном.

За останні роки в Головному військовому клінічному госпіталі МО України проведена значна робота з удосконалення пульмонологічної допомоги військовослужбовцям. Створена клініка пульмонології до складу якої входять пульмонологічне, фтизіатричне відділення та відділення торакальної хірургії. Впроваджені в роботу клініки положення Наказу Міністра охорони здоров'я України № 311. 30 грудня 1999 р. "Про затвердження інструкцій щодо надання фтизіопульмонологічної допомоги хворим", в поліклініці введено штатну посаду пульмонолога, налагоджено консультативну допомогу та диспансерне спостереження пацієнтів з хронічними неспецифічними захворюваннями легень, що значно знизило показники госпіталізації хворих (так, в середині 90-х рр. на стаціонарне лікування в ГВКЛ щороку надходило 500–600 хворих з хронічними неспецифічними захворюваннями легень, за 2000–2002 рр. їх кількість скоротилась в 4 рази — до 150–130 на рік). В клініці пульмонології переважна більшість лікарів оволоділи ендоскопічними та функціональними методами досліджень, у відділенні торакальної хірургії широко застосовується методика відеоторакоскопії в разі дисемінованих процесів легень та плевритів.

Таким чином, очевидно, що фтизіатрична та пульмонологічна допомога в Збройних Силах України відповідає державним стандартам і удосконалення її можливе при достатньому фінансуванні з боку держави.

УДК:616.24-002.5:612.017.1"312"

Е.Ф. Чернушенко

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ИММУНОЛОГИИ ВО ФТИЗИАТРИИ И ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины

Иммунная система организма, в которой существенную роль выполняют легкие, обеспечивает системные и местные реакции на антигенные воздействия различного генеза. В их реализации участвуют разнообразные клеточные элементы (лимфоциты, фагоциты, эозинофилы, базофилы, тромбоциты, эндотелиоциты, эпителиоциты, фибробласты и др.) и гуморальные факторы (цитокины, медиаторы, биологически активные вещества, молекулы адгезии, селектины L, P, E, интегрин и др.). Характер иммунного ответа зависит от вида антигена, его дозы, длительности воздействия, а также функционального состояния различных звеньев иммунной системы, тесно взаимодействующей с другими системами организма (эндокринной, нервной). Клеточное взаимодействие в иммунном ответе обеспечивается системой цитокинов. Цитокины — продукты секреции клеток, участвующих в иммунных процессах, определяя клеточное взаимодействие. Выделяется несколько групп: интерлейкины (ИЛ1 — ИЛ27), интерфероны, факторы роста, колониестимулирующие факторы и др. Обладают про- и противовоспалительным, иммуностимулирующим, иммуносупрессивным, гемопоэтическим влиянием. Действуют через рецепторы на поверхности клеток-мишеней.

Цитокиновая система включает: клетки-продуценты (особая роль отводится моноцитам/макрофагам) и рецепторы на клетках, которые связывают соответствующие цитокины и проводят их внутрь клетки. Рецепторы экспрессируются не постоянно, а появляются после взаимодействия с антигенами или другими цитокинами. Некоторые рецепторы или их субъ-

единицы могут секретироваться клеткой и в растворимом виде циркулировать в крови.

Очень серьезная проблема иммунологии — определение цитокинового баланса (интенсивности продукции и восприятия). В настоящее время многие цитокины используются с лечебной целью, но вопрос об их эффективности, методах применения требует изучения, т.к. действие цитокинов на различные клетки неоднозначно (аутокринное, паракринное, плейотропное). Следует указать, что помимо цитокинов, синтезируемых иммунокомпетентными клетками, регулирующее действие на иммунный ответ оказывают продукты секреции клеток эндокринной и нервной систем (нейропептиды, эндорфины, медиаторы, ростовые факторы и т.п.). В этом заключается взаимодействие 3-х основных регулирующих систем — иммунной, эндокринной и нервной — в реализации защитных реакций организма.

Интенсивность и направленность иммунного ответа осуществляется состоянием презентующих, эффекторных и регуляторных (Th0, Th1, Th2, CD8+) клеток. Очень важным вопросом регуляции иммунного ответа является открытие 2 основных типов Т-хелперов (Th) — Th1 и Th2, которые определяют тип иммунного ответа на различные патогенные субстанции. Установлено, что эти субпопуляции обладают антагонистическим действием: Th1 — регулируют клеточные реакции, Th2 — гуморальные. Их роль при заболеваниях легких неоднозначна и зависит от характера антигенов.

В последние годы появились сведения об этиологической роли суперантигенов, к которым относят — стафилококк, микоплазмы, онкогенные вирусы, ВИЧ. Этиологическая роль суперантигенов имеет значение в патогенезе воспалительных и

аллергических процессов в легочной ткани. Воздействие суперантигенов на Т-клетки отличается от активации их обычными антигенами. Они связываются с β -цепью Т-клеточных рецепторов (TCR). В ответ на суперантигены Т-лимфоциты продуцируют разные цитокины, способные взаимодействовать с другими клеточными популяциями, определяя специфичность воспаления. Следует отметить, что суперантигены могут вызвать острую токсичность, шок, аутоиммунные реакции, иммунную недостаточность, онкопроцесс. Суперантигены по разному активируют хелперные субпопуляции, обуславливают неадекватные иммунопатологические реакции и усиление процессов апоптоза. Эти вопросы о различии антигенного воздействия на иммуногенез заболеваний легких очень актуальны и нуждаются в дальнейших исследованиях.

Механизмы иммунных реакций и роль различных клеточных популяций неоднозначны в патогенезе туберкулеза и НЗЛ, что имеет большое значение при разработке методов диагностики и патогенетической терапии. Несмотря на то, что иммунологические исследования при патологии легких довольно широко освещены в литературе, многие проблемы остаются крайне актуальными: особенности нарушений иммунной системы при разных видах патологии, методы иммунодиагностики, иммунокоррекции, иммунопрофилактики.

В настоящее время разработан большой комплекс методик, позволяющих оценить состояние системного и местного звеньев иммунной системы, выявить характер реакций на различные патогенные воздействия. Выделяют реакции клеточного и гуморального типа, но это деление крайне условное, т.к. иммунный ответ единый процесс, включающий разнообразные клеточные элементы. Преимущественная их роль определяется характером антигена и локализацией воспаления. При патологии легких возникают изменения в различных звеньях иммунной системы: Т- и В-лимфоциты, фагоцитирующие клетки, естественные киллеры, активация специфических и ферментных процессов, аутоиммунизация и др. Интенсивность их крайне различна на разных стадиях заболеваний. Большинство возникающих иммунных реакций имеют закономерный защитный характер, однако не исключены серьезные нарушения требующие коррекции. Следует выделить несколько вариантов изменений состояния иммунной системы:

- Т-лимфоциты (снижение числа, угнетение пролиферации и дифференциации, изменение соотношения регуляторных субпопуляций, снижение цитотоксичности, дефект рецепторов и др.)
- В-лимфоциты (изменение числа клеток, дефицит Ig, дисиммуноглобулинемия, несостоятельность антител и др.)
- НК-клетки (снижение цитотоксичности)
- фагоцитирующие клетки (нейтропения, дефекты миграции, адгезии, поглощения, переваривания и др.)
- цитокиновая система (снижение синтеза цитокинов, дефект восприятия, регуляторные нарушения и др.)
- апоптоз (нарушение интенсивности)
- система комплемента (изменение содержания компонентов, дефект ингибиторов и др.)

Интенсивность проявлений, их направленность и возможность сочетаний крайне вариабельны при различных клинических формах заболеваний легких и зависят от ряда факторов (интоксикация, антигенемия, биологически активные вещества, блокирующие комплексы, нарушения эндокринной и нервной систем и т.п.). Выявленные изменения очень часто трактуются как иммунодефицитные состояния, по поводу которых назначаются иммунокорректирующие препараты. Поэтому серьезной проблемой иммунологии является выбор методов для выявления указанных изменений, учет неспецифических и специфических реакций, правильная трактовка их взаимозависимости и определение критериев выявленных изменений, характерных для закономерных защитных реакций и иммунодефицитных состояний.

Иммунологические исследования могут быть использованы для оценки состояния больных на различных этапах течения заболевания, дифференциальной диагностики, прогноза течения процесса, эффективности и полноты излеченности больных. При некоторых заболеваниях легких инфекционной этиологии возникают явления гиперчувствительности, которые могут оказывать влияние на характер и исход воспаления в легочной ткани (парааллергия, гетероаллергия). Для выяв-

ления этиологии необходима оценка специфических реакций, соответствующих этиологии патологического процесса. К сожалению, это не всегда возможно из-за отсутствия соответствующих реагентов при многих заболеваниях легких.

При патологии легких, особенно при наличии деструктивных процессов (туберкулез, пневмония и др.), системных заболеваниях (коллагенозы, альвеолиты и др.), развиваются реакции на легочный антиген (аутоантитела, клеточная сенситизация). Очень часто они трактуются как аутоагрессия, требующая иммунокоррекции. Следует сказать, что патогенетическая роль аутоантител крайне неоднозначна при разных заболеваниях легких и у каждого конкретного больного требуется тщательный анализ интенсивности аутоиммунизации с учетом оценки состояния иммунной системы и клинической симптоматики. Не установлены критерии защитной и патологической роли аутоиммунизации.

Серьезное значение имеет и лекарственная аллергия, развивающаяся при антибактериальной и патогенетической терапии больных с легочной патологией. Проявления ее крайне разнообразны, диагностика и терапия их достаточно сложны и недостаточно разработаны, особенно методы выявления причинно-значимого аллергена.

Очень важное значение в иммуногенезе заболеваний легких отводится оценке состояния местного иммунитета, нарушения которого на наш взгляд, более значимы, чем системные сдвиги. Однако критерии нарушений и методы локальной иммунокоррекции при разных заболеваниях требуют дальнейшего изучения.

Большой интерес приобретает проблема апоптоза — запрограммированной гибели клеток. Апоптоз — "нормальный" физиологический процесс, отличается от другой "патологической" гибели — некроза, которая вызывается действием агентов, повреждающих целостность клеточной мембраны, ведет к нарушению изоляции внутренней среды клетки и развитию воспаления. Апоптоз — активный процесс, обусловленный физиологическими сигналами, которые через мембранные рецепторы передаются в клеточное ядро. Эта форма гибели происходит в результате сложных внутриклеточных процессов, сопровождающихся сморщиванием ядра и фрагментацией клеточного хроматина, уплотнением мембраны клетки, не сопровождается воспалением. Апоптоз — генетически запрограммированная форма смены клеточных поколений имеет место во всех органах и тканях. Особое значение интенсивность апоптоза имеет в клетках иммунной системы. Происходит на всех стадиях созревания, активации, пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов и др.), и на всех этапах происходит гибель функционально неполноценных клеток, неспособных выдержать дополнительную индукцию.

Дефектная регуляция апоптоза лежит в основе многих видов патологии. При заболеваниях легких, сопровождающихся длительным антигенным воздействием и интоксикацией (туберкулез, бронхиальная астма, хронический бронхит, пневмония и др.) развиваются метаболические сдвиги, что несомненно может вызвать нарушения интенсивности апоптоза и могут быть в основе нарушений в иммунной системе. Установлено подавление интенсивности апоптоза при онкологических, лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваниях. Возникает очень сложный вопрос, касающийся регуляции апоптоза. До сих пор не определены критерии степени нарушений, показания к назначению средств, способных усилить или затормозить процессы запрограммированной гибели клеток, вопросы нарушения апоптоза клеток иммунной системы в механизме иммунодефицитных состояний (туберкулез, саркоидоз, пневмонии, бронхиальная астма, опухоли и др.), пути коррекции.

Учитывая широкое инфицирование населения в условиях эпидемии туберкулеза, одной из сложных проблем фтизиатрии являются пути выявления "групп риска" (высокая туберкулиновая чувствительность, ВИЧ-инфицированные, асоциальные лица, больные диабетом и др.). Во фтизиатрии имеет место теория "нестерильного" иммунитета, которая базируется на длительной персистенции микобактерий туберкулеза или туберкулезных антигенов. Разработаны методы выявления антигенемии, но серьезным препятствием в ее выявлении является общность антигенных структур микобактерий

(вирулентних, атипичних), сапрофитов, нокардій, листерій, коринібактерій і др. Для обнаружения противотуберкулезных антител также используется ряд методов (агглютинации, ИФА), однако до настоящего времени нет четких критериев дифференциации носительства микобактериальных антигенов и активного туберкулезного процесса. Важен поиск иммунологических тестов, доступных для широкой медицинской практики, основанных на выявлении туберкулезных антигенов и противотуберкулезных антител. Необходимы критерии дифференциации носительства микобактерий, ранних стадий заболевания, скрытой активности туберкулезного процесса.

Для выявления "групп риска" имеет значение оценка туберкулиновой чувствительности. Доказана более высокая заболеваемость туберкулезом лиц с гиперергическими реакциями на туберкулин. Однако следует отметить, что гиперергические реакции обнаруживаются у значительного числа практически здоровых лиц и у пациентов с неспецифической легочной патологией в силу возможности усиления реакций на туберкулин при наличии носительства других возбудителей (гетероаллергия, парааллергия). Этот факт часто выявляется у вакцинированных БЦЖ детей, страдающих тонзиллитами, что может быть причиной, затрудняющей назначение им химиопрофилактики.

В клинических условиях в ряде случаев возникают сложности установления эффективности проведенной терапии и полноты излеченности (туберкулез, саркоидоз, бронхоэктатическая болезнь, аллергический альвеолит, рецидивирующие болезни легких и др.). Наши исследования показали, что клиническая симптоматика заболеваний наступает раньше иммунологической нормализации. Важна разработка критериев прогноза рецидивов патологического процесса.

В ряде случаев во фтизиатрической клинике имеют место случаи неуклонного прогрессирования туберкулеза, несмотря на правильно проводимую антибактериальную терапию и наличие микобактерий, чувствительных к противотуберкулезным препаратам. По нашему мнению, в основе прогресси-

рования лежат иммунологические механизмы. Установлено, что существенное значение при этом имеет резкое снижение специфических клеточных реакций и усиление гуморальных (высокий уровень специфических антител, аутоантител и иммунных комплексов), что свидетельствует о формировании иммунопатологических процессов, нарушающих трофику легочной ткани. Очень важной проблемой является разработка прогностических иммунологических критериев прогрессирования туберкулезного процесса и методов его патогенетической терапии.

Одной из актуальных проблем фтизиатрии была и остается иммунопрофилактика, основной ее метод — вакцинация БЦЖ. Сложность проблемы заключается в том, что среди туберкулиноотрицательных детей наблюдается высокий процент их с наличием нарушений в иммунной системе, которые могут оказать влияние на эффективность вакцинации. Возникает проблема иммунореабилитации этих групп детей: выяснение причины нарушений, характер их, возможность иммунокоррекции и время ее проведения (до вакцинации, одновременно).

Важнейшей проблемой иммунологии в теоретическом и практическом плане является иммунокорректирующая терапия. Сложность ее решения заключается в большом числе предлагаемых иммуностропных средств и методов, отсутствии четких сведений о механизме их действия при различных вариантах изменений в иммунной системе у больных с заболеваниями легких. Возникает ряд крайне сложных вопросов: показания (клинические, иммунологические), выбор препарата, время и длительность его применения, критерии эффективности, противопоказания, место их в комплексной этиотропной терапии.

Наши данные свидетельствуют о том, что назначение иммунокорректоров эффективно лишь при истинной иммунной недостаточности, в других случаях они либо не оказывают лечебного действия, либо ухудшают состояние иммунной системы. Только учет клинических показаний и результатов иммунологического обследования могут определить терапевтическую тактику врача при лечении больных с легочной патологией.

УДК: 616.24-002.5-053.2-085.2/.3.

В.П. Костроміна, О.В. Деркач, О.О. Речкіна, О.І. Білогорцева СУЧАСНІ КОНЦЕПЦІЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ

Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України

Проблема туберкульозу залишається гострою та актуальною медико-соціальною проблемою не тільки в Україні, а й в усьому світі. За даними офіційної статистики, захворюваність дітей в Україні всіма формами туберкульозу збільшилась з 4,6 у 1990 році до 9,3 на 100 тис. дитячого населення у 2001 році, тобто приріст показника захворюваності склав 102 %. На фоні збільшення захворюваності туберкульозом дітей та підлітків з року в рік зростає кількість хворих із розповсюдженими та прогресуючими формами: дисемінованим, зокрема, міліарним туберкульозом, казеозною пневмонією, збільшується кількість ускладнених форм.

Туберкульоз у дітей виникає в різному віці, а темпи розвитку та ступінь порушень залежать від особливостей процесу та характеру лікування. Тому для досягнення успіху в лікуванні дітей, хворих на туберкульоз, в умовах епідемії необхідні знання патогенезу захворювання, механізмів взаємодії патогенних мікроорганізмів з організмом дитини, пошук нових підходів до лікування хворих на туберкульоз, розробка режимів антибактеріальної терапії.

Враховуючи, що туберкульоз є інфекційною хворобою, а соціально-економічні фактори сприяють його розвитку і погіршують перебіг, з позицій інфекційної сутності туберкульозу основним методом його лікування є хіміотерапія.

На протязі декількох десятиліть накопичений значний досвід по застосуванню протитуберкульозних препаратів в усьому світі, у тому числі в Україні, що дозволило визначити основні принципи лікування туберкульозу (хіміотерапія повинна бути індивідуальною, контрольованою, комбінованою, тривалою, безперервною), удосконалити режими хіміотерапії.

В основі лікувальної дії протитуберкульозних препаратів лежить їх безпосередній бактериостатичний та бактерицидний вплив на мікробну клітину. При цьому ступінь інгібуючої дії хіміопрепаратів залежить перш за все від туберкулостатичної активності окремих хіміопрепаратів, а також від застосованих комбінацій. Крім того, клінічна ефективність протитуберкульозних препаратів визначається багатьма факторами, серед яких головними є: масивність самої микобактеріальної популяції, чутливість чи стійкість МБТ, які знаходяться в ній, до застосованих хіміопрепаратів, здатність до швидкого розмноження; створювана концентрація препарату в крові, ступінь проникнення його у вогнища ураження; взаємодія з іншими лікарськими засобами; здатність препаратів впливати на внутрішньоклітинно розташовані (не фагоцитовані) МБТ; власність хіміопрепаратів індуцивати лікарську резистентність збудника, а також переносимість хворими протитуберкульозних препаратів та їхніх комбінацій.

Найважливішим напрямком в організації лікування хворих на туберкульоз є створення стандартних режимів лікування, що дозволить уніфікувати лікування хворих із застосуван-

© Костроміна В.П., Деркач О.В., Речкіна О.О., О.І.

Білогорцева О.О., 2003