

УДК 616-007.43-031:611.26

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Гисматов Р.Х., Галимова Е.С.

Федеральная служба исполнения наказаний по Республике Башкортостан, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Уфа, e-mail: tiger777@list.ru

Оценена сравнительная эффективность использования в качестве средств сопроводительной терапии больных заболеваниями легких двух иммуномодуляторов – цитокин-содержащего препарата «Беталейкин» и оксиметилурацила – «Иммурег». Клинически данные эффекты применения того и другого препаратов сопровождались ускоренной элиминацией микобактерий из организма больных (сокращение сроков ликвидации бактериовыделения), более быстрым снятием воспалительных явлений в очагах и, в конечном итоге, снижением сроков обратного развития воспалительного процесса и выздоровления больных. Сделан вывод о том, что использование как Беталейкина, так и Иммурега является достаточно безопасным и эффективным методом сопроводительной терапии больных туберкулезом легких, позволяющим улучшить качество лечения пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: иммуномодуляторы, заболевания легких

ACCOMPANING THERAPY PATIENTS WITH LUNGS DISEASES IN USE TO DIFFERENT IMMUNOMODULATORS

Gismatov R.H., Galimova E.S.

The Federal Penitentiary Service of the Republic of Bashkortostan, GBOU VPO «Bashkir State Medical University», Department of Health and Social Development of the Russian Federation, Ufa, e-mail: tiger777@list.ru

The study of the effectiveness of immunomodulators in accompanying therapy treatment of patients with lungs diseases was conducted and two immunomodulators i.e. cytokin («Betaleukin») and oxymethyluracil («Immureg») were compared. Clinical trials have demonstrated that both drugs produce similar effects particularly accelerated elimination of mycobacteries, subdued local inflammation, and as a result – considerably decreasing the time of patients' rehabilitation. This study has enabled us to conclude that both Betaleukin and Immureg present an effective and safe accompanying treatment for patients with tuberculosis, producing a substantial improvement in quality of overall treatment.

Keywords: immunomodulators, lungs diseases

Возникновению и течению легочной патологии сопутствуют различные проявления иммунопатологии, ввиду чего одним из важных компонентов сопроводительной терапии инфекции легких также должна выступать иммуномодулирующая терапия [1, 10, 12]. Имеющийся в настоящее время арсенал иммуномодуляторов включает обширный перечень препаратов, разнообразных как по природе, происхождению и строению, а также по характеру действия на механизмы иммуногенеза и, соответственно, лечебной эффективности при разных заболеваниях [2, 3, 8, 9]. С учетом этого нами проведено сравнительное исследование эффективности использования в качестве средства сопроводительной терапии у больных со специфическими заболеваниями легких двух иммуномодуляторов-цитокинового препарата «Беталейкин» (БЛ) – рекомбинантного интерлейкина 1β, полученного путем генной инженерии на основе штамма *E. coli*, являющегося полипептидом с молекулярной массой 18 кДа, обладающего широким спектром иммуномодулирующей активности и хорошо заре-

комендовавшего себя при лечении других инфекций [3], и препарата оксиметилурацила – «Иммурег» (ИМ), который, помимо иммуностимулирующего эффекта, обладает противовоспалительным, детоксицирующим действием и способен усиливать процессы тканевой репарации [4].

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в процессе лечения 160 больных активным туберкулезом легких, поступивших в места заключения для отбывания наказания в период 2004–2008 гг. Диагностика проводилась в соответствии с Приказом МЗ РФ от 02.02.1998 № 33 «Стандарты (модели протоколов) лечения больных туберкулезом». Всех больных обследовали с помощью традиционных клинико-рентгено-лабораторных методов. Обследование проводилось перед началом и в процессе лечения клиническими и рентгенологическими методами, а также путем микробиологического исследования регистрацией наличия (БК+) или отсутствия (БК-) микобактерий в мокроте. Всем больным был выставлен диагноз «Инфильтративный туберкулез в фазе распада и обсеменения (БК+)» (ГДУ I, II). Из числа обследованных у 80 больных терапия проводилась традиционными методами – назначением для лечения туберкулеза только препаратов химиотерапии согласно утвержденным стандартам

[6, 11]. Во второй и третьей группах (по 40 пациентов в каждой) в качестве средств сопроводительной терапии назначали иммуномодуляторы БЛ и ИМ. Во второй группе БЛ использовали в дозах 0,00025 и 0,0005 мг. Порошкообразный препарат БЛ в дозе 0,0005 мг непосредственно перед введением растворяли в 0,9-м% физиологическом растворе хлорида натрия из расчета его концентрации 0,0002 мг/мл; препарат вводится подкожно; длительность курса составляла 5 дней [3]. В третьей группе в качестве иммуномодулятора применялся ИМ в таблетированной форме по две таблетки (0,5 г препарата на прием) два раза в день в течение 10 дней лечения [4]. Оценка результативности лечения осуществлялась в динамике по результатам клинико-лабораторного обследования пациентов, в том числе обзорной рентгенографии органов грудной клетки лечения, и бактериологического обследования мокроты на бактериовыделение микобактерий туберкулеза, проводившихся до начала и в динамике комплексного лечения. У всех больных в процессе лечения проводилась оценка иммунного статуса общепринятыми методами [7]. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью компьютерной программы Excel 97 с использованием стандартных методик вариационной статистики, включая вычисление t-критерия Стьюдента для оценки достоверности различия при парных измерениях показателей.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведения исследования при клиническом обследовании больных среди пациентов, получавших сопроводительную терапию БЛ или ИМ, не зарегистрировано ни одного случая ухудшения самочувствия от применения препаратов.

Иммунный статус больных до лечения у большинства пациентов (до 80%) характеризовался лейкоцитозом ($9-14 \cdot 10^9$ лейкоцитов/л крови) и лимфоцитозом (94% – в пределах $4-9 \cdot 10^9$ лимфоцитов/л), причем Т(СD3+)-лимфоцитоз был характерен для 96,7% пациентов (у двух – 33,3%, отмечена Т-лимфопения), а В-лимфоцитоз (увеличение СD22+–лимфоцитов) был выявлен у 85% больных (в 10% случаев имелось нормальное содержание В-лимфоцитов, а в 5% случаев отмечена В-лимфопения).

При исследовании иммунного статуса больных туберкулезом наиболее универсальными, характерными для всей группы пациентов в целом, выступали изменения клеточного состава крови – лейкоцитоз смешанного (нейтрофильно-лимфоцитарного) типа, Т(СD3+)-лимфоцитоз, обусловленный в основном возрастанием числа Т(СD4+)-хелперов. Помимо этого, у больных туберкулезом до лечения отмечены достоверные изменения концентрации в крови иммуноглобулинов «первичного иммунного ответа» – IgM (снижение) и циркулирующих иммунных комплексов – ЦИК (повышение), а также усиление поглотительной

активности фагоцитов крови (возрастание фагоцитарного числа).

После традиционного лечения у больных наблюдалась нормализация содержания в крови лейкоцитов при сохраняющемся лимфоцитозе, связанном с сохраняющимся увеличением содержания в крови Т(СD3+)-лимфоцитов, в также сохраняющаяся сниженная концентрация IgM, повышенная – ЦИК и несколько более выраженная, чем до лечения, активация поглотительной способности фагоцитов.

При использовании в качестве средства сопроводительной терапии БЛ у больных данных группы после шести недель лечения, в отличие от пациентов в группе леченных без применения препарата (контрольная группа), отмечено сохранение лейкоцитоза при усилении лимфоцитоза и Т-лимфоцитоза, снижение концентрации ЦИК и снижение до нормального уровня (доза 0,00025) и даже понижение по сравнению с нормой (доза 0,0005 мг) поглотительной активности фагоцитов (сниженное фагоцитарное число).

Включение в сопроводительную терапию иммуномодулятора другой природы – ИМ, приводило к тому, что у больных данной группы после шести недель лечения среднее содержание в крови лейкоцитов нормализовалось, но было выше, чем в группе традиционно леченных пациентов, хотя и меньше, чем при использовании БЛ. При этом концентрация циркулирующих лимфоцитов при использовании ИМ, как и БЛ, сохранялась увеличенной и была выше таковой при традиционной терапии. При этом содержание Т(СD3+)-лимфоцитов также было выше контрольного уровня при не отличающихся от нормы концентрациях клеток основных субпопуляций и нормальном их соотношении. Уровень содержания в крови ЦИК снижался, хотя и в значительно меньшей степени, чем при сопроводительной терапии с БЛ. Назначение ИМ оказывало существенное влияние на показатели функциональной активности фагоцитов крови. При этом через шесть недель после начала лечения его назначение, в отличие от таковых после лечения с БЛ, обеспечивало повышение интенсивности процессов фагоцитоза (увеличение фагоцитарного числа).

При клинической оценке эффективности результатов сопроводительной терапии было установлено, что применение в комплексной терапии БЛ и ИМ способствовало существенному улучшению клинико-лабораторных показателей состояния больных после первого курса лечения (табл. 1). Так, число больных с положительной динамикой рентгенографических изменений в очагах

туберкулеза в группах проведения сопроводительной терапии возрастало более чем в два раза и в такой же степени снижалось количество больных с сохраняющимся выделением микобактерий с мокротой. Однако в ходе проведения сопроводительной те-

рапии с помощью БЛ у ряда больных в ходе лечения отмечено некоторое усиление (или возникновение в результате терапии) системных признаков воспалительного процесса – повышение температуры тела, лейкоцитоз.

Таблица 1

Сравнительная динамика результатов клинико-лабораторного обследования больных туберкулезом легких в группах традиционной терапии (ТТ) и с сопроводительной терапией препаратами «Беталейкин» (БЛ) и «Иммурег» (ИМ) спустя шесть недель после начала лечения

Клинико-лабораторные признаки туберкулеза		ТТ (n = 80)	Сопроводительная терапия	
			БЛ (n = 40)	ИМ (n = 40)
Динамика рентгенографических изменений в очагах туберкулеза	Положительная	30%	75%	75%
	Отсутствует	25%	20%	15%
	Отрицательная	45%	5%	10%
Выделение микобактерий с мокротой	Отсутствует	70%	92,5%	90%
	Продолжается	30%	7,5%	10%
Системные проявления воспалительного процесса (повышенная температура тела + лейкоцитоз)	Не отмечались до лечения	15%	17,5%	15%
	Уменьшились	35%	60%	50%
	Сохранялись или усиливались	50%	20%	35%
	Возникали в ходе лечения	0	2,5%	0

По результатам комплексного клинического обследования при определении у больных в динамике лечения в течение года также установлена достаточно высокая эффективность проведения сопроводительной терапии в равной степени как БЛ, так и ИМ (табл. 2). Существенно уменьшилось число больных, нуждающихся в повторных курсах комплексной терапии. Частота перевода пациентов в группы дис-

пансерного наблюдения (ГДУ) из ГДУ 1 (активный туберкулез) в ГДУ 2 (туберкулез в стадии затихания) и ГДУ 3 (излеченный туберкулез) при использовании сопроводительной терапии значительно возрастала, а средние сроки таких переводов сокращались, причем из ГДУ 1 в ГДУ 2 – достоверно при терапии с БС и ИМ, а в ГДУ 3 – для того и другого варианта сопроводительной терапии.

Таблица 2

Клинические показатели эффективности лечения больных туберкулезом легких в группах традиционной терапии (ТТ) и с сопроводительной терапией препаратами «Беталейкин» (БЛ) и «Иммурег» (ИМ) в течение года наблюдения

Клинические критерии		ТТ (n = 80)	Бл (n = 40)	Им (n = 40)
Назначение больным после 6 недель терапии повторных курсов лечения (%)		85%	52,5%	50%
Перевод больных туберкулезом в группы диспансерного учета – ГДУ (%) и средние сроки перевода в днях	Из ГДУ 1 (активный) в ГДУ 2 (затихание)	12,5% (62,8 ± 12,2)	38,25% (34,2 ± 10,4*)	35% (38,8 ± 8,4*)
	Из ГДУ 1 и 2 в ГДУ 3 (излечение)	2,5% (186,5 ± 10,5)	11,25% (64,2 ± 11,1*)	15% (52,4 ± 10,4*)

Примечания: * – различие показателей без и при использовании сопроводительной терапии достоверны при $p < 0,05$.

Таким образом, при лечении больных туберкулезом легких с использованием сопроводительной терапии иммуномодуляторами разной природы, несмотря на определенные различия в иммуномодулирующем действии, назначение препаратов в конечном итоге обеспечивает сходные иммунологические и клинические результаты. После шести недель лечения больных туберкулезом иммуномодуляторы с про-

филем действия как провоспалительного (БЛ), так и противовоспалительного (ИМ) плана [2, 9] оказывали у больных стимулирующее влияние на процессы иммуноопоза и деятельность Т-опосредованных механизмов иммунной защиты. При этом различия в вызываемом тем и другим препаратами влиянии на изменения у больных показателей поглотительной способности фагоцитов и содержание в крови ЦИК представляются

отражением фазовых изменений фагоцитарной активности в динамике лечения, связанных с особенностями механизмов их иммуномодулирующего действия [9]. Клинически данные эффекты применения того и другого препаратов сопровождались ускоренной элиминацией микобактерий из организма больных (сокращение сроков ликвидации бактериовыделения), более быстрым снятием воспалительных явлений в очагах и в конечном итоге снижением сроков обратного развития воспалительного процесса и выздоровления больных. Можно заключить, что использование как БЛ, так и ИМ является достаточно безопасным и эффективным методом сопроводительной терапии больных туберкулезом легких, позволяющим улучшить качество их лечения.

Список литературы

1. Иммунологические аспекты легочной патологии / под ред. М.М. Авербах. – М.: Медицина, 1980. – 280 с.
2. Алсынбаев М.М., Медведев Ю.А., Туйгунов М.М. Биопрепараты и ведущие направления их лечебно-профилактического применения. – Уфа: РИО филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО Микроген» МЗ и СР РФ, 2007 – 100 с.
3. Кетлинский С.А. Эндогенные иммуностимуляторы / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, А.А. Воробьев. – СПб.: Изд-во «Гиппократ», 1992. – 186 с.
4. Иммурег / Д.Н. Лазарева, Е.К. Алехин, В.В. Плечев, В.М. Тимербулатов, Д.В. Плечева. – Уфа, 2004. – 104 с.
5. Лечение туберкулеза: Руководящие принципы для национальных программ. – Женева: ВОЗ, 1994. – 110 с.
6. Мишин В.Ю. К вопросу об оптимизации химиотерапии больных с впервые выявленным туберкулезом легких // Клинич. микробиол. и антимикроб. терапия. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 4–15.
7. Оценка иммунного статуса человека при массовых обследованиях: Методические рекомендации для научных работников и врачей практического здравоохранения (разработаны сотрудниками Института иммунологии МЗ России) / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин и др. // Иммунология. – 1992. – № 6. – С. 51–52.
8. Сепиашвили Р.И. Классификация и основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике // Аллергология и иммунология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 325–331.
9. Иммуномодуляторы: справочник для врачей / С.В. Сибиряк, Р.Ф. Садыков, Р.Ш. Магазов, С.А. Сергеева. – Уфа: ГУП «Иммунопрепарат», 1999. – 145 с.
10. Сибиряк С.В., Юсупова Р.Ш., Каюмова Э.Ю. Экспрессия Fas (APO-1/CD95) антигена на лимфоцитах периферической крови у здоровых доноров и больных инфильтративным туберкулезом легких // Rus. J. Immunol. – 1999. – № 1. – С. 33–42.
11. Туберкулез: Руководство для врачей / под ред. А.Г. Хоменко. – М., 1996. – 493 с.
12. Функциональные нарушения Т-лимфоцитов у больных туберкулезом легких / А.А. Останин, Н.А. Хонина, М.Н. Норкин и др. // Rus. J. Immunol. – 2000. – № 1. – С. 53–61.

Рецензенты:

Муталова Э.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа;

Файзуллина Р.М., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 20.12.2011.