

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИМФОТРОПНОЙ ИНТЕРМИТТИРУЮЩЕЙ ХИМИОИМУНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ

А. В. ЛЫСОВ, С. Д. НИКОНОВ, А. В. КАЗАКОВ, Ю. В. РЕДЬКИН, Г. Е. ГАПОНЕНКО, И. В. БУРКОВА
Омская государственная медицинская академия, БУЗОО КПТД № 4,
Новосибирский государственный университет

В настоящее время на фоне сохраняющейся напряжённости эпидемиологической ситуации по туберкулёзу в России (рост количества остро прогрессирующих, деструктивных форм с бактериовыделением, увеличение частоты первичной и вторичной лекарственной устойчивости) отмечается снижение эффективности лечения больных туберкулёзом, что, безусловно, является актуальной проблемой современной фтизиатрии [2, 8].

Одной из главных причин прогрессирования туберкулёзного процесса является неконтролируемая, высокая продукция провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), с действием которых связывают прогрессирование специфического процесса, развитие бактериально-токсического шока [3].

Иммунокорректирующие препараты, имеющиеся в распоряжении фтизиатров, такие как тималин, полиоксидоний, интерфероны (IFN- α), а также ксеноспленоперфузат и др., значительно повышают эффективность комплексной терапии

больных туберкулёзом при профильном их использовании [1, 5, 6].

Тем не менее в последние годы наблюдается тенденция сужения показаний к назначению большинства из этих препаратов. Это обусловлено неоднозначными клинико-иммунологическими результатами, широким спектром действия препаратов, являющихся мощными индукторами дифференцировки практически всех лимфоцитов, тогда как у больных туберкулёзом нецелесообразно активировать некоторые субпопуляции лимфоцитов, в частности Th2 [4].

В соответствии с вышеизложенным представляют научный и практический интерес возможность включения препарата «Ронколейкин» (рекомбинантный IL-2) в схему комплексного лечения больных прогрессирующим туберкулёзом лёгких, а также разработка методов его введения и анализ эффективности его действия [7].

Однако эффективность лимфотропного введения противотуберкулёзных препаратов в сочетании с иммунокорректирующей терапией изуче-

на недостаточно.

В этой связи нами была сформулирована цель исследования – оценить эффективность лимфотропной химиотерапии с использованием ронколейкина (ПЛ-2) у больных прогрессирующим туберкулёзом лёгких.

Материалы и методы

В исследование, классифицированное нами как открытое, простое, контролируемое, рандомизированное, проспективное, было включено 64 больных прогрессирующим инфильтративным туберкулёзом лёгких.

Критерии включения в исследование: впервые выявленный прогрессирующий инфильтративный туберкулёз лёгких у больных в возрасте от 14 до 50 лет на этапе стационарного лечения; информированное согласие пациентов на проведение исследования. Период лечения от момента выявления туберкулёзного процесса до начала лимфотропной химиотерапии составлял от 5 сут до 6 мес. При этом в случаях длительного предшествующего лечения проводимая терапия не остановила прогрессирования туберкулёзного процесса.

Пациенты были разделены на 4 группы методом рандомизации.

Курс лечения в 1-й группе исследования ($n = 20$) был усилен введением в загрудинную клетчатку комплексной лимфотропной смеси, в состав которой включены инъекционные формы противотуберкулёзных препаратов (канамицин – 1 г, изоoniaзид 5 мл 10% раствора), а также гепарин – 2500 ЕД, 0,5% раствора лидокаина или новокаина – 10 мл и рекомбинантный ПЛ-2 (ронколейкин) в дозе 500 000 МЕ на каждую процедуру. Представленную лимфотропную смесь вводили через пластиковый венозный катетер, установленный по Сельдингеру в загрудинную клетчатку, либо в клетчатку подмышечной области при односторонней локализации туберкулёзного поражения. Сеансы лимфотропной химиотерапии проводили 3-кратно на протяжении 1-й недели лечения с интервалами 48 ч. Последующие 7 нед. интенсивного курса химиотерапии лимфотропную смесь применяли без ронколейкина. Остальные противотуберкулёзные препараты (рифампицин, этамбутол, пипразинамид, фторхинолоны) использовали ежедневно парентерально или per os в соответствии с общепринятыми стандартами.

Во 2-й сравниваемой группе ($n = 20$) из состава вводимых лимфотропно препаратов исключен ронколейкин. Способ доставки и кратность введения лимфотропной смеси с канамицином и изооназидом был идентичен описанному в 1-й группе. Ежедневную химиотерапию рифампицином, этамбутолом, пипразинамидом, фторхинолонами осуществляли парентерально

или per os в соответствии с общепринятыми стандартами.

В 3-й группе (условно контрольной) ($n = 20$) стационарный курс ежедневной химиотерапии осуществляли по общепринятым схемам парентерально или per os. Перечень примененных химиопрепаратов был идентичен указанным в 1-й и 2-й группах.

Лечение пациентов во всех группах проводили в соответствии с приказом № 109 Минздрава РФ от 21.03.03.

Для оценки фармакокинетических особенностей распределения лекарственных препаратов при их лимфотропном введении в составе комплексной смеси и значения ронколейкина в оптимизации адресной доставки лимфотропных веществ в пораженное туберкулёзом лёгкое сформирована 4-я группа ($n = 4$) пациентов с деструктивным туберкулёзом, которым выполняли лимфосцинтиграфическое исследование.

У 2 больных 1-й подгруппы 4-й группы оценили распределение радиофармпрепарата наноциса при его введении в ретростернальную клетчатку в составе лимфотропной смеси, включающей 0,5% раствор новокаина (15 мл) и раствор гепарина (2500 ЕД).

Во 2-й подгруппе 4-й группы (также у 2 больных) влияние ронколейкина на распределение радиофармпрепарата наноциса определили при его аналогичном введении в составе лимфотропной смеси в ретростернальную клетчатку.

Через 5 мин после введения наноциса в объёме 0,3 мл осуществляли 1-ю фазу динамического исследования с темпом регистрации 20 кадров в положении больного на спине из передней проекции с захватом грудной клетки и области печени. Во 2-й фазе исследования регистрировали статическое накопление радиофармпрепарата в области грудной клетки в передней косой проекции и области печени в передней проекции. В 3-й статической фазе выполняли отсроченные 1-минутные кадры через 60 мин после введения радиофармпрепарата в передней проекции в области грудной клетки и области печени.

В 1-й группе число пациентов, леченных в соответствии с 2Б-режимом, составляло 14 человек, во 2-й – 10, в 3-й – 9 и в 4-й – 4 человека. Оценку динамики бактериовыделения на данном этапе исследования не проводили ввиду отсутствия данных посева возбудителя и его чувствительности к противотуберкулёзным препаратам.

Для оценки состояния пациентов использовали общепринятую схему обследования. Основные жалобы пациентов данной категории на одышку, слабость, кашель с гнойной мокротой, повышение температуры тела оценивали, используя количественную градацию этих симптомов по 4-балльной шкале (табл. 1).

Шкала оценки клинических симптомов

Симптом	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Кашель	Отсутствует	Редкий	Частый, но не мешающий сну	Частый, приступообразный, нарушающий сон
Мокрота	Отсутствует	Отдельными плевками. Сопровождает не каждый приступ кашля	При каждом приступе кашля выделяется незначительное количество	Более 50 мл в сутки
Гипертермия, °С	36,6-37	37,1-37,9	38-39,5	39,6 и выше
Слабость, недомогание	Обычная физическая активность	После долгой ходьбы, бега	При выполнении обычной двигательной активности	Чувствуется в покое, после сна, не проходит в течение дня
Одышка	Не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки	При интенсивной ходьбе или подъёме по лестнице	При ходьбе по ровной поверхности	При одевании и раздевании, а также в покое

Для оценки степени выраженности эндогенной интоксикации определяли количество лейкоцитов периферической крови, составляли лейкограмму, подсчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ). Исследование ЛИИ выполняли перед началом проводимой лимфотропной терапии и через 2 мес. после ее окончания.

У пациентов 1-й группы исследовали уровни IL-1 β , IL-4 и IL-2; перед началом лимфотропной терапии и через 1 мес. после ее окончания.

Оценку качества жизни осуществляли по шкале SF-36v2 до начала и через 2 мес. после окончания лимфотропной терапии.

Статистическую обработку полученного материала выполняли, используя методы медико-биологической статистики. Достоверность отклонений при парном сравнении величин до и после проведенной терапии определяли при помощи парного критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона, при

сравнении рентгенологической динамики использовали критерий χ^2 . При всех подсчетах достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У наблюдаемых пациентов до начала химиотерапии выявляли изменения, которые свидетельствовали о преобладании экссудативного типа тканевой реакции в пораженной легочной ткани – большая распространенность, наличие полостей распада, выраженный интоксикационный и бронхолегочный синдромы и прогрессирование туберкулезного процесса, несмотря на проводимую противотуберкулезную терапию.

Результаты оценки клинических симптомов и ЛИИ у пациентов 1, 2 и 3-й групп до начала и после проведения курса лимфотропной химиотерапии представлены в табл. 2.

Таблица 2

Динамика клинических симптомов и ЛИИ

Группа больных	Клинический симптом					ЛИИ
	кашель	мокрота	лихорадка	слабость	одышка	
1-я группа до (лимфотропной терапии)	1,8 ± 0,2	1,55 ± 0,2	1,35 ± 0,23	2,05 ± 0,21	1,4 ± 0,27	1,73 ± 0,20
2-я группа до (лимфотропной терапии)	1,45 ± 0,20	1,4 ± 0,21	1,25 ± 0,22	1,5 ± 0,2	1,35 ± 0,23	2,08 ± 0,23
3-я группа	1,45 ± 0,19	1,5 ± 0,2	1,35 ± 0,22	1,3 ± 0,2	1,35 ± 0,21	2,16 ± 0,22
1-я группа (через 2 мес.)	0,8 ± 0,12*	0,5 ± 0,14*	0,4 ± 0,13*	0,65 ± 0,13*	0,45 ± 0,14*	1,01 ± 0,21*
2-я группа (через 2 мес.)	0,85 ± 0,10*	0,85 ± 0,12*	0,75 ± 0,10*	0,85 ± 0,10*	0,7 ± 0,1*	1,64 ± 0,20
3-я группа (через 2 мес.)	1,4 ± 0,15	1,55 ± 0,10	0,85 ± 0,20*	1,25 ± 0,20	1,5 ± 0,10	1,84 ± 0,20

Примечание. * $p < 0,05$.

После проведения курса лимфотропной терапии в 1-й и 2-й группах отмечали положительную динамику клинических симптомов в виде снижения интенсивности кашля, уменьшения слабости и недомогания в обеих группах, а также количества отделяемой мокроты и интенсивности одышки в 1-й группе. Однако следует отметить, что в 1-й группе улучшение наступало раньше – уже на 2-3-и сутки уменьшались кашель, количество отделяемой мокроты, слабость и одышка. В противоположность этому у пациентов 3-й группы достоверное улучшение отмечали только по шкале лихорадки, осталь-

ные же клинические показатели находились на том же уровне. Положительную динамику ЛИИ наблюдали лишь у пациентов в 1-й группе.

Положительную рентгенологическую динамику (уменьшение теней инфильтрации, закрытие полостей распада при деструктивных формах) через 2 мес. в 1-й группе отмечали достоверно чаще – у 19 пациентов улучшилась рентгенологическая динамика, во 2-й только у 10 пациентов динамика оценивалась как положительная, в 3-й группе лишь у 3 больных отмечалось рентгенологическое улучшение (рис. 1, 2).



Рис. 1. Рентгенологическая динамика

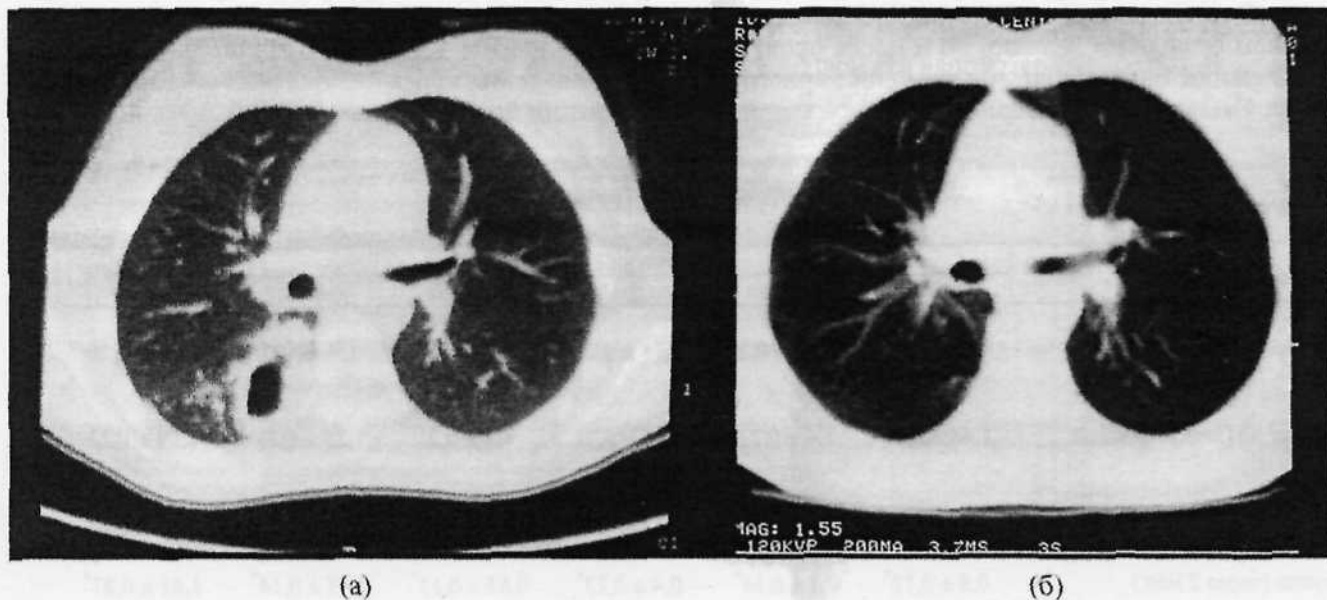


Рис. 2. Компьютерные томограммы больной Р., 23 года. (1-я группа) диагноз при поступлении: фиброзно-кавернозный туберкулёз нижней доли правого лёгкого в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ+. После неэффективного лечения (а) проведён курс лимфотропной химиоиммунотерапии; через 2 мес. после проведённого курса химиоиммунотерапии (б)

При исходной оценке качества жизни во всех 3 группах до начала исследования выявляли снижение показателей по всем шкалам, а через 2 мес. выраженное увеличение отмечали лишь у боль-

ных в 1-й группе по шкалам физического функционирования (PF), ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP), и жизненной активности (VT) (рис. 3).

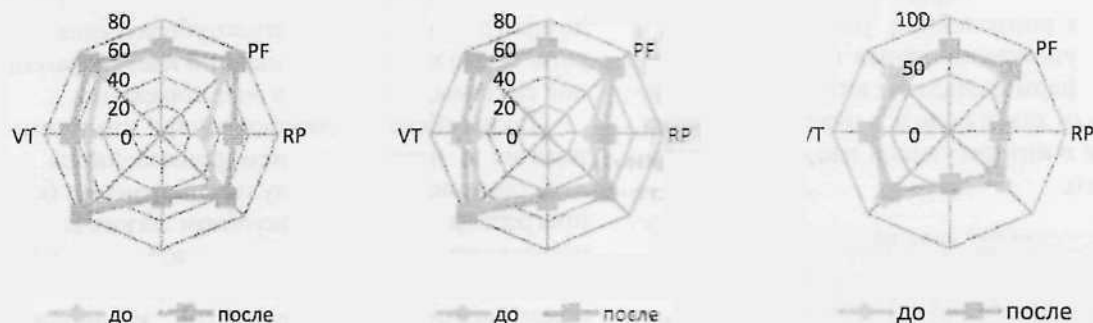


Рис. 3. Динамика показателей качества жизни

При исследовании иммунологического статуса у пациентов до начала проводимой терапии полученные данные также свидетельствовали о преобладании экссудативного типа тканевой реакции, в частности, уровни ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИЛ-2 составили в среднем 183,5; 47,7 и 167,7 пкг/л соответственно. Через 1 мес. после лимфотропной химиоиммунотерапии с применением ронколейкина продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-4)

значительно снизилась и составила 45,2 пкг/л ($p < 0,05$) и 1,5 пкг/л ($p < 0,05$) соответственно. Уровень ИЛ-2 увеличился до 244,8 пкг/л ($p > 0,05$). Как видно, значительного повышения его продукции не произошло, что, наряду с существенным снижением концентрации провоспалительных цитокинов, свидетельствует о включении данного цитокина в противовоспалительный регуляторный иммунный ответ (табл. 3).

Таблица 3

Динамика продукции интерлейкинов у пациентов 1-й группы

1-я группа больных	ИЛ-1 β	ИЛ-4	ИЛ-2
До начала лимфотропной терапии	183,5 \pm 61,8	47,7 \pm 29,6	167,7 \pm 62,9
Через 1 мес. после окончания лимфотропной химиоиммунотерапии	45,2 \pm 6,9*	1,5 \pm 2,2*	244,8 \pm 85,9

Примечание. * $p < 0,05$.

При проведении лимфосцинтиграфического исследования распределение радиофармпрепарата в составе лимфотропной смеси в течение 60 мин происходило в обеих подгруппах в основном в проекции средостения. В проекции лёгких в течение наблюдаемого времени распределение радиофармпрепарата было одинаковым с обеих сторон.

Однако у пациентов 1-й подгруппы, получивших лимфотропную смесь без ронколейкина, отмечали преимущественное накопление панориса в проекции печени, а у пациентов, получивших в составе лимфотропной смеси ронколейкин, происходило увеличение концентрации препарата в основном в проекции селезенки (рис. 4), что указывает на акти-

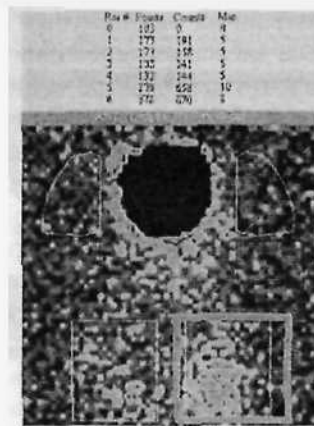
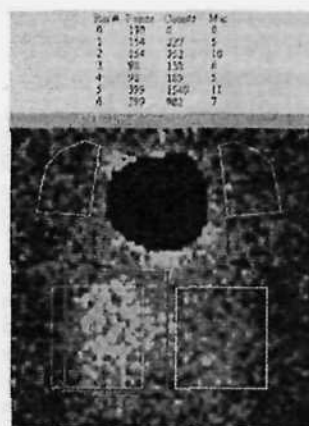


Рис. 4. Лимфосцинтиграмма. Накопление радиофармпрепарата у пациента 1-й подгруппы 4-й группы произошло в основном в проекции печени (слева, отмечено красным контуром). Накопление радиофармпрепарата у пациента 2-й подгруппы 4-й группы произошло в основном в проекции селезенки (справа, отмечено зелёным контуром)

вирующее влияние этого препарата в отношении лимфоидных структур селезенки. Вместе с тем у 1 пациента из 2-й подгруппы произошло значительное накопление препарата в проекции пораженного участка легочной ткани (рис. 5). Это можно объяснить тем, что ронколейкин усиливает фаго- и пиноцитоз иммунокомпетентных клеток, которые, захватив радиофармпрепарат и активно продвигаясь по градиенту хемотаксиса к очагу воспаления, накапливаются в интересующей нас области пораженного лёгкого.

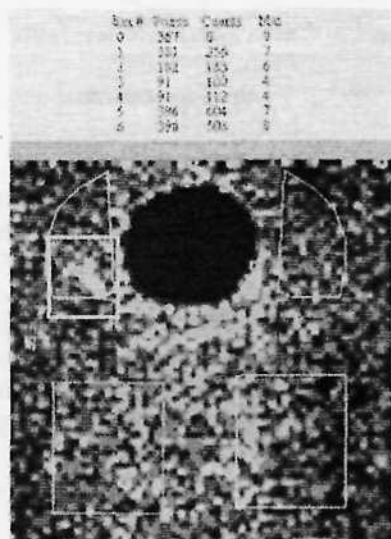


Рис. 5. Лимфосцинтиграмма. Накопление радиофармпрепарата у пациента 2-й подгруппы 4-й группы произошло в проекции туберкулёзного поражения (отмечено жёлтым контуром)

Заключение

Включение лимфотропного введения препаратов в комплексную терапию больных прогрессирующим туберкулёзом легких позволяет добиться положительной клинико-рентгенологической динамики.

Применение химиоиммунотерапии с использованием ронколейкина ведёт к достоверно более быстрому улучшению состояния пациентов (в сравнении с лимфотропным введением химиопрепаратов без ронколейкина), что выражается купированием интоксикационного и бронхолёгочного синдрома, более выраженным улучшением рентгенологической картины, значительным снижением продукции провоспалительных цитокинов.

Данные, полученные при проведении лимфосцинтиграфического исследования, подтверждают распространение лимфотропной смеси в области переднего средостения и в обоих лёгких, а также могут свидетельствовать об активизации фагоцитирующих клеток ронколейкином, захвате фагоцитами наночастиц радиофармпрепарата с активным транспортом радиометок в область поражённого лёгкого. Высказываемое нами допущение подтвержда-

ется зарегистрированным возросшим накоплением радиофармпрепарата в регионе с выраженной иммунологической активностью (в проекции селезенки), а также в области туберкулёзного процесса в легких. Это предполагает, что вводимые в комплексной лимфотропной смеси противотуберкулёзные препараты также хорошо проникают в клетки фагоцитарной системы, а значит, и в очаг поражения.

Таким образом, лимфотропная химиоиммунотерапия с использованием ронколейкина позволяет оптимизировать результаты лечения больных прогрессирующим туберкулёзом лёгких как за счёт нормализации функции иммунной системы, так и адресной доставки противотуберкулёзных и иммунокорректирующих препаратов к поражённой лёгочной ткани и лимфатическим узлам путём создания более высоких концентраций этих препаратов в очаге поражения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова А. Е., Заболотных П. В., Литовенкова Е. В. и др. Роль цитокинов в развитии экспериментального туберкулёза и эффективность его терапии // Съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров, III (XII): Сборник резюме. – М., 1997. – С. 104.
2. Баласаянц Г. С. Остропрогрессирующий туберкулёз лёгких: диагностика, клиника, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2000.
3. Гергерт В. Я., Космиади Г. А., Абрамова З. П. Цитокины в иммунопатогенезе туберкулёза лёгких // Пробл. туб. – 1995. – № 2. – С. 32-34.
4. Елькин А. В., Юрлинг Б. Е., Иванова Л. А. и др. Комплексное лечение прогрессирующего туберкулёза лёгких с применением Ронколейкина / СПб., 2002.
5. Иванова Л. А. Иммуноактивные препараты тимуса в комплексной терапии больных инфильтративным деструктивным туберкулёзом лёгких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1986.
6. Юрлинг Б. Е., Александрова А. Е., Сахарова И. Я. и др. Влияние различных методов иммунотерапии на иммунологический статус больных туберкулёзом лёгких // Пробл. туб. – 1986. – № 1. – С. 21-26.
7. Козлов В. К. Современная иммунотерапия при инфекционной патологии. Опыт клинического применения препарата Ронколейкин // Пособие для врачей. – СПб., 2001. – С. 17-22
8. Мишин В. Ю. Актуальные вопросы туберкулёза органов дыхания. – М., 2003.

Поступила 26.11.08

РЕЗЮМЕ

А. В. Лысов, С. Д. Пикопов, А. В. Казаков, Ю. В. Редькин, Г. Е. Литовенко, И. В. Буркова – ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИМФОТРОПНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ

На основании проведенных исследований установлено, что при прогрессировании туберкулёзного процесса изменения иммунологического статуса проявляются значительным увеличением продукции провоспалительных цитокинов, которое ведёт к нарастанию деструктивных процессов в участках поражения лёгочной паренхимы. Включение в комплексную терапию больных прогрессирующим туберкулёзом лёгких лимфотропной химиоиммунотерапии с использованием ронколейкина позволяет оптимизировать результаты лечения больных прогрессирующим туберкулёзом лёгких за счёт адресной доставки

противотуберкулёзных и иммуноактивных препаратов.

Ключевые слова: динамика продукции интерлейкинов, лимфотропная химиотерапия, прогрессирующий туберкулёз, ронcoleикин.

A. V. Lysov, S. D. Nikonov, A. V. Kazakov, Yu. V. Redkin, G. Ye. Gaponenko, I. V. Burkova – EFFICIENCY OF LYMPHOTROPIC INTERMITTENT CHEMOTHERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH PROGRESSIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

The study has established that during a progressive tuber-

culous process, immunological changes appear as significant increased proinflammatory cytokine production that leads to progressive destructive processes in the lung parenchymal lesion areas. Inclusion of lymphotropic chemoimmunotherapy with roncicleukin into the complex therapy of patients with progressive pulmonary tuberculosis permits the optimization of the results of treatment in patients with progressive pulmonary tuberculosis due to the target delivery of antituberculous and immunoactive agents.

Key words: lymphotropic chemotherapy, roncicleukin, progressive tuberculosis, interleukin production changes.