

**А. В. ЛЫСОВ  
С. Д. НИКОНОВ  
А. В. КАЗАКОВ  
Ю. В. РЕДЬКИН  
Е. А. МЕРКО  
Ю. М. МИРЮК**

Омская государственная  
медицинская академия  
Новосибирский государственный университет  
Омский аграрный университет  
Специализированная детская туберкулезная  
клиническая больница,  
г. Омск

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИМФОТРОПНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ И РОНКОЛЕЙКИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

Изучалась эффективность лимфотропного введения противотуберкулезных препаратов и ронколейкина в комплексном лечении подростков больных прогрессирующим туберкулезом легких. Применение данного метода способствует купированию клинических проявлений, симптомов интоксикации и положительной рентгенологической динамике.

**Ключевые слова:** лимфотропная химиотерапия, ронколейкин, подростки, прогрессирующий туберкулез легких.

В современных условиях напряженная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России отражается в показателях детской и подростковой заболе-

ваемости. В ее структуре все большую долю занимают деструктивные и остро прогрессирующие формы. Также не снижается количество больных детей с нали-

нием лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, зачастую первичной. Развитие деструктивного туберкулезного процесса в детском организме с присущими вторичному туберкулезу признаками говорит о наличии дефекта иммунной системы, в частности о недостаточности местного иммунитета. Образование полостей распада, вовлечение в туберкулезный процесс обширных участков легочной ткани с последующим формированием фиброзных изменений, препятствующих проникновению противотуберкулезных препаратов (ПТП) в очаг поражения, не позволяют достаточно эффективно противодействовать развитию заболевания.

В связи с этим актуальным представляется использование одного из вариантов адресной доставки ПТП, что поможет не только увеличить их концентрацию в очаге поражения, но и добиться снижения частоты возникновения и степени выраженности побочных действий лекарств.

Таким методом, по мнению Ю.М. Левина, является адресная доставка лекарственных веществ к пораженным тканям посредством лимфотропного введения, которое позволяет создать максимальную концентрацию ПТП в пораженных тканях легкого, а с помощью интермиттирующего режима лимфотропного введения реально значительно уменьшить токсические и системные эффекты лекарственных препаратов [1, 2, 3]. Кроме того, по данным А.М. Пантелеева с соавт. и А.М. Убайдуллаева с соавт., лимфотропная антибиотикотерапия дает возможность длительное время обеспечивать терапевтические концентрации препаратов в лимфатической системе и тканях [4, 5]. В качестве наиболее оптимального средства иммунокорригирующей терапии, способного направить иммунные реакции по пути улучшения специфического клеточного иммунного ответа в очаге туберкулезного поражения, нам представляется рекомбинантный интерлейкин-2 (ронколейкин). Применение ронколейкина в лечении взрослых больных прогрессирующим инфильтративным, фиброзно-кавернозным туберкуле-

зом легких, а также в предоперационной подготовке больных туберкулезом легких оказалось достаточно эффективным [6, 7, 8, 9].

Цель работы – оценка эффективности и безопасности интермиттирующей химиотерапии с использованием ронколейкина в комплексном лечении подростков с прогрессирующим туберкулезом легких.

#### Материал и методы исследования

Критерии включения в исследование: впервые выявленный прогрессирующий туберкулез органов дыхания, возраст от 11 до 18 лет, информированное согласие. В исследование были включены 33 пациента, у которых, несмотря на проводимую специфическую терапию, не отмечалось положительной клинической и рентгенологической динамики. Все пациенты получали химиотерапию в соответствии со стандартными режимами (Приказ № 109 МЗ РФ от 21 марта 2003 года).

Протокол лечения больных в 1 (исследовательской) группе (n = 11) включал в себя применение лимфотропной смеси (ЛС), содержащей канамицин (амикацин), изониазид, гепарин, лидокаин и ронколейкин, в подкожно-жировую клетчатку подмышечной области на стороне поражения с интервалом 48 часов, 6 введений на курс. Вторая группа (сравнения) пациентов (n = 11) получала курс лимфотропной химиотерапии по аналогичной схеме, однако в составе ЛС отсутствовал ронколейкин. В 3 (контрольной) группе (n = 11) лечение проводилось в соответствии с режимом химиотерапии (Приказ № 109 МЗ РФ от 21 марта 2003 года).

Жалобы пациентов данной категории на одышку, слабость, кашель с мокротой или без, повышение температуры тела оценивались с использованием количественного описания этих симптомов по 4-балльной шкале (табл. 1).

Рентгенологическая динамика прослеживалась при сравнении рентгенограмм органов грудной клетки, выполненных всем больным до начала лимфотропной терапии и через 2 месяца после ее окончания.

Таблица 1

Шкала оценки клинических симптомов

Клинические симптомы	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Кашель	Отсутствует	Редкий	Частый, но не мешающий сну	Частый, приступообразный, нарушающий сон
Мокрота	Отсутствует	Отдельными плевками и сопровождает не каждый приступ кашля.	При каждом приступе кашля выделяется незначительное количество	Более 50 мл в сутки
Гипертермия	36,6-37,0 °С	37,1-37,9 °С	38-39,5 °С	39,6 °С 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	Только при очень интенсивной нагрузке	При интенсивной ходьбе или подъеме по лестнице	При ходьбе по ровной поверхности	При одевании и раздевании, а также в покое

Оценивалась эффективность лечения туберкулеза путем сравнения динамики клинических симптомов, лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), данных рентгенологического обследования. Общая продолжительность наблюдения составила 3 месяца. Достоверность различий между данными, полученными до и после химиотерапии, определяли с помощью парного критерия Стьюдента и критерия  $\chi^2$ .

Критериями эффективности лимфотропной интермиттирующей иммунотерапии стали регрессия симптомов интоксикации (уменьшение опущения слабости, недомогания, отсутствие лихорадки) и респираторных симптомов (снижение количества мокроты, интенсивности кашля, уменьшение одышки), изменение лабораторных признаков (нормализация ЛИИ), рентгенологические признаки (наличие положительной динамики при рентгенологическом обследовании легких).

Статистическую обработку полученного материала выполняли с помощью прикладных программ (Microsoft Excel и Biostatistica) на персональном компьютере. Использовали методы медико-биологической статистики, вычисляли средние арифметические величины (M) в абсолютных и относительных единицах и их ошибки (m). Достоверность различий при парном сравнении величин до и после проведенной терапии определяли при помощи парного критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона, при сравнении рентгенологической динамики использовали критерий  $\chi^2$  (при всех подсчетах достоверными считали различия при  $p < 0,05$ ).

При анализе полученных результатов установлено, что у наблюдаемых пациентов до начала химиотерапии регистрировались такие изменения, как большая распространенность процесса, наличие полостей распада, выраженный интоксикационный и бронхолегочный синдромы и прогрессирование туберкулезного процесса, несмотря на проводимую противотуберкулезную терапию.

Значения клинических симптомов у пациентов всех групп до начала лимфотропной химиотерапии указаны в таблице 2, а после проведенного курса лимфотропной химиотерапии – в таблице 3. Из таблицы 3 видно, что через 2 месяца у больных 1 группы выраженные улучшения отмечались по всем наблюдаемым признакам. У пациентов 2 группы наблюдалась такая же клиническая картина, однако улучшения были не столь явными и отмечались лишь спустя 3-5 недель после проведенного курса лимфотропной химиотерапии. В то же время общее состояние у пациентов 1 группы улучшалось уже на 2-3-й день после начала курса лимфотропной химиотерапии. В 3 группе отмечалось только снижение лихорадки, что на фоне продолжающегося прогрессирования процесса (по рентгенологическим данным) было плохим прогностическим признаком.

Оценка рентгенологической динамики показала, что через 2 месяца в 1 группе положительную динамику отметили у 19 пациентов, а во 2 группе – лишь у 3 ( $p < 0,05$ ).

ОМСКИЙ НАУЧНЫЙ ВЕСТНИК № 1 (84) 2009 г.

Показатели выраженности клинических симптомов до начала курса лимфотропной химиотерапии

Таблица 2

Группы больных	Клинические симптомы, баллы				
	Кашель	Мокрота	Лихорадка	Слабость	Одышка
1	1,7 ± 0,9	1,5 ± 0,8	1,4 ± 1,1	2,0 ± 0,9	1,3 ± 1,2
2	1,5 ± 0,9	1,5 ± 0,9	1,4 ± 0,9	1,3 ± 0,8	1,4 ± 0,9
3	1,6 ± 0,8	1,5 ± 0,8	1,4 ± 1	1,7 ± 0,9	1,2 ± 1,1

Таблица 3

Показатели выраженности клинических симптомов через 2 месяца после окончания курса лимфотропной химиотерапии

Группы больных	Клинические симптомы, баллы				
	Кашель	Мокрота	Лихорадка	Слабость	Одышка
1	0,8 ± 0,5*	0,5 ± 0,6*	0,3 ± 0,4*	0,6 ± 0,6*	0,5 ± 0,6*
2	1,0 ± 0,4*	0,8 ± 0,5*	0,4 ± 0,6*	0,6 ± 0,5*	0,6 ± 0,7
3	1,4 ± 0,8	1,5 ± 0,6	0,9 ± 0,6*	1,8 ± 0,8	1,2 ± 1,0

Примечание. \* –  $p < 0,05$ .

Динамика лейкоцитарного индекса интоксикации

Таблица 4

ЛИИ	Группы больных		
	1	2	3
До начала курса лимфотропной химиотерапии	1,7 ± 0,7	2,1 ± 0,9	1,9 ± 0,7
Через 2 месяца после курса лимфотропной химиотерапии	1,0 ± 0,2*	1,6 ± 0,6	1,8 ± 0,3

Примечание. \* –  $p < 0,05$ .

При оценке ЛИИ установлено: через 2 месяца после лимфотропной химиоиммунотерапии выраженное улучшение наблюдалось только в I группе, что говорит о положительном влиянии ИЛ-2 на регуляторные механизмы иммунной системы, направленные на подавление воспаления в пораженных туберкулезом тканях (табл. 4).

### Заключение

Применение лимфотропной химиоиммунотерапии у пациентов подросткового возраста ведет к повышению эффективности противотуберкулезной терапии, что выражается в быстром уменьшении выраженности интоксикационного и бронхолегочного синдромов, улучшении рентгенологической картины, по видимому, за счет адресной доставки противотуберкулезных препаратов к пораженной легочной ткани и лимфатическим узлам, позволяющей создать более высокую концентрацию этих препаратов в очаге поражения. Однако включение в состав лимфотропной смеси ронколейкина еще более оптимизирует результаты лечения прогрессирующего туберкулеза легких вследствие не только иммунокорректирующего эффекта, но и, возможно, улучшения функционирования фагоцитирующих клеток и повышения их чувствительности к хемоаттрактантам. Это повышает их способность захватывать вводимые в смеси противотуберкулезные препараты, что в свою очередь позволяет фагоцитам и активно поглощать возбудителя, и более эффективно уничтожать его.

### Библиографический список

1. Джумбаев Э.С. Выбор способа антибиотикотерапии в профилактике и лечении госпитальной хирургической инфекции / Э.С. Джумбаев // Труды международного хирургического конгресса «Актуальные проблемы современной хирургии». – Москва, 2003. – С. 82.
2. Практическая лимфология / Под ред. проф. Ю.М. Левина. – Баку: Маариф, 1982. – 304 с.
3. Выренков Ю.Е. Профилактика гнойных осложнений при операциях на крупных суставах с помощью эндолимфатического введения лекарственных веществ / Ю.Е. Выренков и др. // Хирургия. – 1998. – № 12. – С. 45–47.
4. Пантелеев А.М. Применение регионарной лимфотропной терапии в лечении туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных лиц / А.М. Пантелеев, А.К. Иванов, Е.Н. Ви-

ноградова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 6. – С. 26–28.

5. Убайдуллаев А.М. Применение лимфотропной терапии при комплексном лечении больных туберкулезом легких с сопутствующей патологией / А.М. Убайдуллаев, В.Г. Белоцерковец // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 12. – С. 50–52.

6. Елькин А.В. Комплексное лечение прогрессирующего туберкулеза легких с применением ронколейкина / А.В. Елькин, Б.Е. Кноринг, Л.А. Иванова, Л.С. Басек и др. // С.-Петербург, 2002. – С. 10.

7. Интерлейкины: клинико-экспериментальное обоснование применения в комплексном лечении туберкулеза / Пособие для врачей. – С.-Петербург, 2005. – С. 14–16.

8. Кноринг Б.Е. Иммунокоррекция ронколейкином при туберкулезе легких / Б.Е. Кноринг, А.В. Елькин, М.Н. Смирнов и др. // Проблемы туберкулеза. – 1999. – № 5. – С. 26–29.

9. Козлов В.К. Современная иммунотерапия при инфекционной патологии. Опыт клинического применения препарата ронколейкин: пособие для врачей / В.К. Козлов // С.-Петербург, 2001. – С. 17–22.

**ЛЫСОВ Анатолий Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии Омской государственной медицинской академии.

**НИКОНОВ Сергей Данилович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней Новосибирского государственного университета.

**КАЗАКОВ Алексей Владимирович**, аспирант кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии Омской государственной медицинской академии.

**РЕДЬКИН Юрий Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Омского аграрного университета.

**МЕРКО Елена Александровна**, врач-фтизиопедиатр Специализированной детской туберкулезной клинической больницы.

**МИРЮК Юрий Михайлович**, врач-эндоскопист Специализированной детской туберкулезной клинической больницы.

Дата поступления статьи в редакцию: 14.08.09 г.

© Лысов А.В., Никонов С.Д., Казаков А.В., Редькин Ю.В., Мерко Е.А., Мирюк Ю.М.