

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ВЫСШЕЕ УЧЕБНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
« БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»**

УКД 616.24-002.5-08:615.37

**КРОТКОВА
Елена Николаевна**

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ
С ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2**

14.00.26- фтизиатрия

**Автореферат диссертации
на соискание учетной степени кандидата медицинских наук**

Минск-2005

Работа выполнена в учреждении образования
«Гродненский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Гельберг И. С.
УО «Гродненский государственный медицинский
университет», кафедра фтизиатрии с курсом
профпатологии

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Лаптев А. Н.
ГВУУ «Белорусская медицинская академия
последипломного образования»,
кафедра фтизиопульмонологии

кандидат медицинских наук, доцент Кривонос П. С.
УО «Белорусский государственный медицинский
университет», кафедра фтизиатрии

Оппонирующая организация:

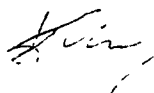
ГУ «Научно-исследовательский институт
пульмонологии и фтизиатрии» МЗ РБ

Защита состоится 20 апреля 2005 года в 13 часов на заседании
совета по защите диссертаций Д 03.15.01 при ГВУУ «Белорусская
медицинская академия последипломного образования» по адресу: 220013,
г.Минск, ул. П. Бровки,3; тел. 227-06-27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГВУУ «Белорусская
медицинская академия последипломного образования»

Автореферат разослан « 12 » 03 2005 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций

 С. А. Петров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. В современных условиях в Республике Беларусь сохраняется неблагоприятная ситуация по туберкулезу, которая характеризуется увеличением числа больных с распространенными, деструктивными, остро прогрессирующими процессами, массивным бактериовыделением. Снижение эффективности этиотропной полихимиотерапии уже на начальном этапе стационарного лечения приводит к пополнению контингентов больных с деструктивными формами туберкулеза легких, составляющих по республике в 2003 году 5293 человека, росту вторичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) и увеличению показателя смертности [Борщевский В. В., 2004; Гельберг И. С., 2004]. Поэтому, весьма актуальными представляются поиски новых путей этиотропной и патогенетической терапии, направленные на повышение эффективности лечения в целом. Одной из причин хронизации туберкулезного процесса и неэффективности лечения является наличие у больных туберкулезом дисфункций иммунной системы, связанной, в частности, с угнетением Th 1 и стимуляцией Th 2 типа лимфоцитов. Изменение этого дисбаланса с помощью интерлейкина-2 (IL-2) способствует доминированию Th 1 типа иммунного ответа, с которым связан эффективный антиинфекционный иммунитет при туберкулезе [Гергерт М. М., 1995; Кноринг Б. Е., 1995; Мишин В. Ю., 1996; Ellner J. J., 1997]. С этой целью изучены возможности использования современного иммунокорректора, которым является препарат Ронколейкин® [Арчакова Л. И., 2001; Басек Т. С., 2000]. Ронколейкин® - инъекционная лекарственная форма рекомбинантного IL-2 человека, производится ТОО "БИОТЕХ"(Россия). В отличие от зарубежных аналогов, препарат не содержит эндотоксинов и по последовательности аминокислот полностью аутентичен природному IL-2 человека. Препарат зарегистрирован Фармакологическим комитетом МЗ РФ (рег.уд. 95/249/5) и РБ (рег. уд. 2776/97/03). В то же время, целесообразность и эффективность применения Ронколейкина® у больных туберкулезом мало изучена, не разработаны показания к его применению, в первую очередь, при распространенных формах, наличии значимых отягощающих факторов, а также множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ), усугубляющих течение туберкулеза и ухудшающих прогноз. Отсутствуют данные об отдаленных результатах лечения с использованием Ронколейкина®, не изучена возможность и результативность введения Ронколейкина® в подкожную клетчатку у больных туберкулезом. Вышеизложенное определило актуальность настоящего исследования.

Связь работы с крупными научными программами, темами. Работа выполнялась на кафедре фтизиатрии с курсом профпатологии ГрГМУ и на базе ГОУЗ «Фтизиатрия» в рамках запланированной темы НИР «Разработать новые и усовершенствовать имеющиеся методы медико-социальной реабилитации больных туберкулезом в современных условиях» (гос. рег. №2002845), сроки выполнения 03.01.2001-25.12.2003 гг.

Цель исследования: оценка клинической и иммунологической эффективности применения рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкина®) подкожным способом в комплексном лечении больных распространенными формами туберкулеза легких, а также с наличием значимых отягощающих факторов и множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза.

В соответствии с поставленной целью определены следующие задачи исследования:

1. Изучить воздействие отягощающих факторов, лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза на течение и исходы, иммунологические показатели у больных с распространенными формами туберкулеза легких.
2. Разработать методику применения Ронколейкина® подкожным способом у больных распространенными формами туберкулеза легких.
3. Провести сравнительный анализ результатов терапии Ронколейкином® подкожным и внутривенным способом у больных с распространенными формами туберкулеза легких.
4. Определить клиническую и иммунологическую динамику при распространенных формах туберкулеза легких, а также с наличием отягощающих факторов, множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при использовании Ронколейкина® подкожным способом. На основании полученных результатов разработать показания к применению подкожного способа введения.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования являются 149 больных туберкулезом легких, преимущественно инфильтративным, находившихся на лечении в клинике Гродненского областного противотуберкулезного диспансера и 35 практически здоровых лиц.

Предметом исследования являются клиничко-рентгенологические, лабораторные показатели туберкулезного процесса в динамике при комплексном лечении, показатели иммунитета в периферической крови и БАС.

Методология и методы исследования. Определялись CD-диагностикумами (инструкция на метод утверждена МЗ РБ 12.06.00 г., регистрационный номер 67-005) показатели преимущественно клеточного звена иммунитета в периферической крови и бронхоальвеолярном смыве (БАС): содержание популяции Т-лимфоцитов - CD3; Т-хелперов - CD4; Т-киллеров/супрессоров - CD8; иммунорегуляторный индекс - CD4/CD8; активированные Т- и В-лимфоциты, содержащие рецепторы к IL-2- CD25, естественные киллеры модифицировали по маркеру CD16, В-клетки – по маркеру CD19. В работе использовали клинические, лабораторные, иммунологические, рентгенологические и инструментальные методы изучения туберкулезного процесса и эффективности комплексного лечения у больных распространенными формами туберкулеза легких, а также с наличием отягощающих факторов, МЛУ МБТ и статистические методы обработки материала с использованием прикладного пакета обработки данных Statistika for Windows, версия 5.0.

Научная новизна и значимость полученных результатов. Разработана новая, доступная для использования во всех противотуберкулезных стационарах методика комплексного лечения распространенных форм туберкулеза легких, а также с наличием отягчающих факторов и МЛУ МБТ путем применения рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкина®) подкожным способом в сочетании с антибактериальной противотуберкулезной терапией. Установлены определенные преимущества данной методики перед традиционным внутривенным способом введения Ронколейкина®: лучшая переносимость, отсутствие побочных реакций, экономичность, простота выполнения. Впервые изучена клиническая эффективность предлагаемой методики: достигнуто повышение результативности лечения при распространенных формах туберкулеза, наличии значимых отягчающих факторов, МЛУ МБТ. Определены не только ближайшие, но и отдаленные результаты. Впервые изучено влияние Ронколейкина® при введении в подкожную клетчатку на показатели иммунофенотипов лимфоцитов в периферической крови при распространенных формах туберкулеза легких. Установлено его иммунокорригирующее действие на развивающийся при указанных тяжелых туберкулезных процессах иммунный дефицит и дисбаланс, в первую очередь, на показатели клеточного звена иммунитета, такие как содержание популяции Т-лимфоцитов; Т-хелперов; Т-киллеров/супрессоров; иммунорегуляторный индекс. Впервые изучено влияние Ронколейкина®, вводимого подкожным способом, на показатели местного иммунитета в легких, путем исследования их в БАС. Доказаны новые возможности воздействия на иммунитет у больных туберкулезом легких, на особенности течения туберкулезного процесса при его неблагоприятных клинических проявлениях. Получено решение о выдаче патента на изобретение № а 20020335 от 11.11.2004 года.

Практическая значимость полученных результатов. Практическому здравоохранению предложен новый способ коррекции иммунодефицита у больных туберкулезом легких, способствующий повышению эффективности лечения. Предложен подкожный способ введения Ронколейкина® в дозе 500 тыс. МЕ (0,01 мг/кг массы тела), растворенного в 2 мл 0,9% раствора хлорида натрия, трехкратно, 1 раз в сутки через 48 часов. Применение данного способа способствует более быстрой ликвидации интоксикационного синдрома, нормализации иммунофенотипов лимфоцитов в периферической крови и БАС и улучшает клиническое течение туберкулеза легких. Сроки лечения в стационаре были снижены на 18,1 дней. Предлагаемый способ не требует дополнительных финансовых затрат для приобретения оборудования и подготовки медицинского персонала. Разработаны конкретные показания для применения Ронколейкина® указанным способом у больных туберкулезом легких. Результаты выполненных исследований внедрены в учреждениях ГОУЗ «Фтизиатрия».

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

1. У больных распространенными формами туберкулеза легких наличие значимых отягощающих факторов, таких как ХНЗОД, синдром зависимости от алкоголя, несколько отягощающих факторов и множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза усиливает иммунодефицит, ухудшает клинические проявления, зачастую приводит к остро прогрессирующему течению. Эффективность лечения при этом снижается.
2. С целью коррекции иммунодефицита и дисбаланса разработана методика введения Ронколейкина® в подкожную клетчатку подмышечной области на первой-второй неделе стационарного лечения в дозе 0,01 мг/кг трехкратно 1 раз в сутки через 48 часов.
3. Подкожный способ введения Ронколейкина® не уступает по клинической эффективности внутривенному, а по влиянию на показатели клеточного звена иммунитета, переносимости, экономичности и простоте методики превосходит его.
4. Применение Ронколейкина® подкожным способом способствует повышению клинической эффективности комплексного лечения больных распространенными формами туберкулеза легких, а также с наличием ХНЗОД, синдрома зависимости от алкоголя, нескольких отягощающих факторов, множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза по данным как ближайших, так и отдаленных результатов и оказывает выраженное иммунокорригирующее действие в отношении клеточного звена иммунитета.

Личный вклад соискателя. Научные положения, выносимые на защиту, представляют собой результаты многоплановых исследований, самостоятельно выполненных автором на достаточном клиническом материале. Автор лично осуществляла набор больных, динамический контроль за пациентами, назначение лечения, оценивала результаты обследования. Проводила анализ собранной информации, статистическую обработку материала и готовила публикации. Проведение иммунологических исследований осуществлялось сотрудниками ЦНИЛ ГрГМУ и лаборатории Гродненского областного противотуберкулезного диспансера, что отражено в совместных публикациях.

Апробация результатов диссертации. Основные положения диссертации доложены на: Международной научно-практической школе-конференции «Цитокины. Воспаление. Иммунитет» в Санкт-Петербурге (2002 г.); Международной научно-практической конференции «Современные проблемы фтизиатрии и пульмонологии» в Гродно (1999 г.); 7-ом Российском съезде фтизиатров в Москве (2003 г.); научно-практической конференции «Современная фармакотерапия: цитокинотерапия» в Гродно (2003 г.); Международных конференциях молодых ученых и студентов Польши в Белостоке (2003 г.) и в Гродно (2002, 2003, 2004 г.); 6-м белорусско-польском симпозиуме «Актуальные вопросы урологии» в Витебске (2003 г.); научно-практической конференции «Актуальные проблемы фтизиатрии и пульмонологии»

гии" в Минске (2003 г.); заседаниях областного общества фтизиатров (2002, 2003 г.).

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликована 21 научная работа общим количеством страниц - 64; из них 9 статей в рецензируемых изданиях (4 - в журналах, 5- в сборниках), 6- в материалах конференций, симпозиумов, съездов, 6 - в тезисах докладов.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, списка использованных литературных источников, включающего 159 работ на русском и 92 - на иностранных языках. Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 47 таблицами и 13 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Объектом исследования являлись 149 больных туберкулезом легких, находившихся на лечении в клинике Гродненского областного противотуберкулезного диспансера ГОУЗ «Фтизиатрия» в период 1999-2003 гг. и 35 практически здоровых лиц. Материалами исследования служили следующие данные: медицинские карты стационарных и амбулаторных больных туберкулезом органов дыхания, находящихся на лечении в Гродненском областном противотуберкулезном диспансере, районных противотуберкулезных диспансерах и кабинетах; результаты клинического обследования пациентов, проводимого лично диссертантом; лабораторные журналы и отчеты иммунологической лаборатории ЦНИЛ ГрГМУ, клинической и иммунологической лаборатории Гродненского областного противотуберкулезного диспансера.

Среди обследованных больных 122 человека (81,9%) были мужчины, 27 (18,1%) - женщины. Большинство пациентов - 137 (91,9%) находились в трудоспособном возрасте: 21-29 лет - 25 чел. (16,8%), 30-39 лет - 32 (21,5%), 40-49 лет - 62 (41,6%), 50-59 лет - 18 (12,1%), старше 60 лет - 12 (8%). У 137 больных (91,9%) отмечались распространенные формы туберкулеза (более 2-х сегментов): инфильтративный - у 129 больных (86,5%), диссеминированный - у 8 (5,4%). С ограниченными формами (менее 2-х сегментов) обследовано 12 человек (8,1%): очаговый - 8 (5,4%), туберкулема-4 (2,7%). Полости распада при рентгенографическом обследовании выявлены у 108 больных (72,5%); бактериовыделение - у 128 (85,9%); выраженные симптомы интоксикации - у 84 (56,4%), умеренно выраженные - у 52 (34,9%), отсутствовали - у 13 (8,7%). 107 пациентов из 149 (71,8%) имели те или иные отягощающие факторы, из них наиболее распространенными являлись хронические неспецифические заболевания органов дыхания (ХНЗОД) - у 36 человек (33,6%). У 28 больных (26,2%) имелось наличие контакта с больным туберкулезом, у 12 (11,2%) - остаточные посттуберкулезные изменения в легких, у 13 (12,1%) - хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. 4 человека (3,7%) -

женщины во время беременности и послеродовом периоде, 12 (11,2%) - лица, прибывшие из мест заключения и 2 (1,9%) - длительно получающие глюкокортикостероиды. Вместе с тем, с синдромом зависимости от алкоголя было 62 человека (41,6%), из них состоящие на учете - 13 (8,7%); курящие более 10 лет - 48 человек (32,2%). Лекарственная устойчивость (ЛУ) к противотуберкулезным препаратам наблюдалась у МБТ, выделенных от 43 больных, что составляет 28,9% от числа обследованных пациентов и 33,5% к числу бактериовыделителей. МЛУ имела место у 34 пациентов (22,8 % к общему количеству обследованных лиц и 79% к числу больных с наличием ЛУ), в том числе к изониазиду (H) - у 6-ти человек (14%); к изониазиду (H) и рифампицину (R) ЛУ выявлена у 7-ми (16,3%); к H, R, стрептомицину (S)- у 7-ти (16,3%); к H, R, этамбутолу (E) - у 4-х (9,3%); к H, S - у 10-ти (23,2%); к R, S - у 5-ми (11,6%); к R, S, E - у 1-го (2,3%); к H, E, S - у 2-х (4,7%); к E, S - у 1-го (2,3%).

Все больные получали антибактериальную терапию в соответствии с приказом МЗ РБ №266 «О дополнительных мерах по усилению противотуберкулезной работы в республике» и протоколами обследования и лечения больных туберкулезом в амбулаторных и стационарных условиях, утвержденных приказом МЗ РБ №126 от 29.01 2001 г. и по схеме 1-й категории пациентов. Назначали 4-5 противотуберкулезных препаратов (АБП) с последующей коррекцией в соответствии со спектром лекарственной чувствительности МБТ, их переносимостью, клинической эффективностью, наличием сопутствующей патологии.

На основании данных общего анализа крови вычисляли лейкоинтоксикационный индекс (ЛИИ) по формуле: $ЛИИ = \frac{Ми+Ю+Пл+П+С}{Э+Б+Л+М}$

где *Ми*-миелоциты, *Ю*-юные, *Пл*-плазматические клетки, *П*-палочкоядерные, *С*-сегментоядерные, *Э*-эозинофилы, *Б*-базофилы, *Л*-лимфоциты, *М*-моноциты. Все показатели даются в процентах. Величина индекса в интервале от 1 до 2 свидетельствует о легкой степени интоксикации, 2,1-7-о средней, 7,1-12- о тяжелой, более 12,1-о терминальном состоянии [А. В. Караулов, 2002]. Для оценки иммунного статуса использовался метод фенотипирования лимфоцитов в тестах розеткообразования с частицами, покрытыми моноклональными антителами [Д. К. Новиков и др., инструкция на метод утверждена МЗ РБ 12.06.00 г., рег. № 67-005]. Характеристика иммунологических нарушений у больных туберкулезом легких изучена в периферической крови у 149 пациентов, в БАС - у 82. Референтной группой здоровых лиц явились 35 человек: иммунологические показатели в периферической крови изучены у 35, в БАС - у 17. Исходные показатели иммунитета в исследуемых группах, за исключением отдельных, существенно не различались между собой и были достоверно ниже показателей здоровых лиц.

В работе использованы клинические, рентгенологические, инструментальные, лабораторные, иммунологические методы исследования, методы

вариационной статистики обработки результатов. Достоверность различий определялась по t- критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при значении вероятности ошибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характер туберкулезного процесса и иммунитета у обследованных пациентов при наличии отягощающих факторов. Выяснено, что, если среди пациентов без отягощающих факторов ($n=29$) ограниченные процессы (в пределах доли легкого с одной стороны) составили 58,6%, то при нескольких факторах ($n=35$) - 8,6%, синдроме зависимости от алкоголя ($n=62$) - 17,7%, ХНЗОД ($n=36$) - 33,4%. Различия достоверны ($p < 0,05$) и по большинству других приведенных показателей. Бактериовыделение, полости распада, выраженные симптомы интоксикации у лиц без отягощающих факторов наблюдались в 48,3%, 51,7% и 27,6% случаев, с наличием ХНЗОД - у 83,3%, 88,8% и 50% случаев, с синдромом зависимости от алкоголя - в 88,7%, 87% и 41,9% случаев, с наличием нескольких отягощающих факторов - в 85,7%, 82,9%, 48,6% случаев соответственно.

У больных с наличием нескольких отягощающих факторов выявлено достоверное увеличение содержания лейкоцитов в общем анализе крови ($9,6 \pm 0,9 \times 10^9/\text{л}$), а также более выраженная лимфопения ($21,4 \pm 1,9\%$) в сравнении с группой без отягощающих факторов: $6,2 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$, $27,8 \pm 1,6\%$ соответственно, $p < 0,05$. Отмечается достоверное снижение ($p < 0,05$) CD3- $21,8 \pm 1,7\%$; CD4- $14,4 \pm 1,5\%$, без отягощающих факторов- $37,1 \pm 2,1\%$ и $22,0 \pm 1,2\%$ соответственно; высокое содержание CD8 - $21,8 \pm 1,8\%$ по сравнению с лицами без отягощающих факторов - $17,5 \pm 1,0\%$, что привело к снижению иммунорегуляторного индекса (ИРИ) - $0,6 \pm 0,1$ в 2 раза в сравнении с лицами без отягощающих факторов ($1,25 \pm 0,1$), $p < 0,05$; достоверно снижено содержание CD25- $12,5 \pm 1,2\%$, без отягощающих факторов - $17,2 \pm 1,7\%$, $p < 0,05$. Недостоверно изменяется содержание CD19 при наличии нескольких отягощающих факторов- $16,7 \pm 1,2\%$, без отягощающих факторов - $17,9 \pm 1,7\%$ при достаточно высоком содержании иммуноглобулинов: Ig A - $2,2 \pm 0,3$ г/л, Ig G- $14,2 \pm 0,5$ г/л, Ig M- $5,4 \pm 1,3$ г/л, без отягощающих факторов - $2,0 \pm 0,31$ г/л, $12,9 \pm 0,8$ г/л и $3,4 \pm 0,4$ г/л соответственно ($p > 0,05$). У больных туберкулезом легких с наличием ХНЗОД отмечается достоверное снижение по сравнению с лицами без отягощающих факторов содержания CD3- $28,8 \pm 2,4\%$, ИРИ - $0,97 \pm 0,03$, CD25- $12,3 \pm 2,0\%$, $0,27 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$, CD16- $0,38 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), по остальным показателям изменения недостоверны. При наличии синдрома зависимости от алкоголя у больных туберкулезом легких достоверно снижен ИРИ ($0,97 \pm 0,06$) за счет повышения содержания CD8 ($21,3 \pm 1,0\%$), снижено содержание CD25 ($11,3 \pm 2,4\%$), увеличено содержание CD19 ($26,6 \pm 2,2\%$) и увеличен уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) ($98 \pm 3,4$ у.е.). Содержание общего количества клеток в бронхоальвеолярном смыве (БАС)

снижено у лиц с ХНЗОД $0,13 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ (без отягощающих факторов - $0,16 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$) за счет меньшего количества альвеолярных макрофагов (АМ) - $23,6 \pm 3,2\%$, без отягощающих факторов - $35,6 \pm 5,6\%$. При других отягощающих факторах, за исключением нескольких, где содержание АМ снижено до $25,6 \pm 4,9\%$, достоверных изменений в сравнении с больными без отягощающих факторов не получено. Наиболее выраженные тенденции к изменению содержания показателей иммунитета в БАС отмечались при наличии нескольких отягощающих факторов: снижено содержание CD3 - $20,7 \pm 2,5\%$ ($p < 0,05$), CD4 - $19,5 \pm 2,3\%$ ($p > 0,05$), соответственно ИРИ $0,9 \pm 0,1$ ($p > 0,05$), у лиц без отягощающих факторов: CD3 $27,4 \pm 2,2\%$, CD4 $23,7 \pm 2,0\%$, ИРИ $1,1 \pm 0,1$. Эффективность стационарного лечения у больных с наличием отягощающих факторов ниже, чем у больных туберкулезом легких без них: с ХНЗОД - быстрая ликвидация симптомов интоксикации в течение 15 дней отмечена в 30% случаев, прекращение бактериовыделения - у 40%, закрытие полостей распада - у 31,3%; с синдромом зависимости от алкоголя - у 45%, 40%, 38,9% соответственно; с наличием нескольких отягощающих факторов - у 20%, 40%, 41,4% соответственно в сравнении с больными без отягощающих факторов, где быстрая ликвидация симптомов интоксикации в течение 15 дней отмечена в 51,7% случаев, прекращение бактериовыделения - у 71,4% и закрытие полостей распада - у 66,6%.

Клинические проявления туберкулеза и характер иммунологических показателей при наличии лекарственной устойчивости. Было установлено, что выраженные проявления туберкулезной интоксикации отмечены при наличии МЛУ у 22 пациентов (64,7%), умеренные - у 12-ти (35,3%), при монорезистентности (МР) - соответственно у 4-х (44,4%), 4-х (44,4%), у 1-го (11,1%) - отсутствовали. Распространенный процесс в легких при МЛУ был у 28 человек (79,4%), ограниченный - у 6 (17,6%), при МР - у 5-ти (55,5%) и 4-х (44,4%). Полости деструкции выявлены соответственно у 30-ти (88,2%) и 6-ти (66,6%). У всех 43 больных обнаружено массивное бактериовыделение. У больных с наличием МЛУ отмечается увеличение числа лейкоцитов ($8,7 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$) и лимфопения ($18,3 \pm 0,9\%$) по сравнению с лицами с сохраненной чувствительностью МБТ ($7,5 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$, $25,3 \pm 0,8\%$). Выявляется достоверное снижение ($p < 0,05$) содержания в периферической крови CD3 - $24,4 \pm 0,6\%$, CD4 - $17,1 \pm 1,04\%$, при повышении CD8 - $23,3 \pm 1,9\%$ и резком снижении ИРИ - $0,7 \pm 0,1$, с сохраненной чувствительностью МБТ - $35,2 \pm 1,1\%$; $23,7 \pm 0,8\%$; $18,8 \pm 0,6\%$; $1,3 \pm 0,1$. Отмечается некоторое увеличение содержания CD19 - $19,7 \pm 1,8\%$, без ЛУ - $18,6 \pm 1,3\%$, $p > 0,05$. У больных с МЛУ: Ig G - $13,5 \pm 0,8$ г/л, Ig A - $5,2 \pm 1,0$ г/л, Ig M - $2,1 \pm 0,18$ г/л, у больных с сохраненной чувствительностью соответственно - $15,1 \pm 0,8$ г/л, $4,2 \pm 0,5$ г/л, $1,8 \pm 0,2$ г, $p > 0,05$. Возрастает, хотя и недостоверно, уровень ЦИК в крови. Содержание CD16 у больных с МЛУ - $17,0 \pm 2,1\%$, без ЛУ - $16,2 \pm 0,7\%$, $p > 0,05$. Та же тенденция, хотя и в меньшей степени, проявляется при исследовании БАС: в

группе больных с МЛУ снижено содержание популяции клеток Т-лимфоцитов $-21,9 \pm 3,2\%$ ($p > 0,05$) и Т-хелперов $-18,3 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$), альвеолярных макрофагов $-12,5 \pm 2,5\%$, у лиц без ЛУ $-36,8 \pm 2,9\%$ ($p < 0,05$). Эффективность стационарного лечения значительно ниже у больных туберкулезом легких с наличием МЛУ МБТ: закрытие полостей распада и прекращение бактериовыделения через 4 месяца отмечалось в 26,7% и 26,5% случаев, без ЛУ - в 54,7% и 97,4%, быстрая ликвидация симптомов интоксикации в течение 15 дней отмечалась в 23,5%, у лиц без ЛУ - в 51,6% случаев.

Методика иммунокорригирующей терапии путем введения в подкожную клетчатку Ронколейкина®. На 1-ой неделе после установления диагноза вводился Ронколейкин® подкожным способом в дозе 500 000 МЕ (из расчета 0,1 мг/кг массы тела), растворенный в 2 мл 0,9% раствора хлорида натрия при введении в подкожную клетчатку подмышечной области или в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия при введении в подкожную клетчатку грудной области. Препарат вводили трехкратно, 1 раз в сутки через 48 часов. По своей сути эта методика соответствует непрямому лимфотропному способу введения. Более простым является введение в подкожно-жировую клетчатку подмышечной области. Подбор оптимальной дозы проводили путем определения иммунофенотипов лимфоцитов в периферической крови. Для этого 10 больным (1-я группа) вводилась доза 0,005 мг/кг (250000 МЕ), 10 больным (2-я группа) - 0,01 мг/кг (500000 МЕ), 10 больным (3-я группа) - 0,02 мг/кг (1000000 МЕ). На следующий день после введения определялись в периферической крови: CD3, CD4, CD8; ИРИ. Достоверных различий между исходными показателями не наблюдалось. В 1-ой группе после введения Ронколейкина® у 60% отмечался рост CD3, CD4, ИРИ, у 30% - без изменений, у 10% - отрицательная динамика. Во 2-й группе - у 80% достоверный рост CD3, CD4, ИРИ, у 10% увеличение имелось, но недостоверное, у 10% - без динамики. В 3-й группе - у 80% достоверный рост исходных показателей, у 10% - снижение, у 10% - без динамики. Таким образом, выяснено, что оптимальной дозой является 500 000 МЕ, или 0,01 мг/кг. Для определения оптимальной кратности 32 больным осуществлялось подкожное введение 500 000 МЕ трехкратно через 48 часов, 18 больным в такой же дозировке - пять раз через 48 часов. При определении иммунофенотипов в периферической крови и БАС достоверных различий в исходных показателях, после курса введения и через месяц в исследуемых группах не выявлено.

Проведен сравнительный анализ эффективности использования Ронколейкина® при введении в подкожную клетчатку ($n=80$) с внутривенным способом введения ($n=16$) в той же дозе и группой контроля ($n=41$), где не проводилась иммунокорригирующая терапия. Группы по исходным данным выраженности клинических проявлений, распространенности туберкулезного процесса, содержанию иммунологических показателей в периферической крови и БАС достоверно не различались. У больных, получавших Ронколейкин® предлагаемым способом, ликвидация проявлений интоксикации происходит достоверно быстрее (66% случаев), чем в контрольной группе (21,9%) и недостоверно в сравнении с группой, где Ронколейкин® применялся внутривенно (62,5%). Более месяца симптомы интоксикации сохраня-

лись в 1-й группе в 10% случаев, во 2-й - в 12,5%, а в контрольной соответственно - в 48,7% ($p < 0,05$). Наибольшая частота прекращения бактериовыделения, закрытия полостей распада в легких в сроки до 4-х месяцев наблюдалась у пациентов 1-й группы - 76% и 68%, соответственно в группе контроля - 61,6% и 43,2%. Различия здесь, хотя и недостоверно, но четко однонаправлено. Имеется также различие ($p > 0,05$) со 2-й группой (71,4% и 56,3%), в пользу группы с подкожным введением. Также отмечается более выраженная рентгенологическая динамика в виде рассасывания очагово-инфильтративных изменений в легких через 4 месяца: в 1-ой группе - в 65%, во 2-ой - 56,2%, в группе контроля - 36,6%. Таким образом, введение Ронколейкина® подкожным способом не уступает по клинической эффективности внутривенному и даже несколько превосходит его.

Учитывая, что туберкулез является хронической инфекцией, склонной к рецидивам, анализ отдаленных результатов имеет не меньшее значение, чем результаты стационарного лечения. Нами проанализированы отдаленные результаты лечения в исследуемых группах. Сроки наблюдения составляли от 1,5 до 4,5 лет. Эффективность лечения, по данным отдаленных результатов, получена в контрольной группе у 29 больных из 53 и составила 54,7%, во 2-й группе - у 12 пациентов из 17 - 70,6%, ($p > 0,05$); в 1-й группе - у 60 больных из 77 - 77,9% ($p = 0,05$ с контрольной группой), различия между основными группами недостоверны. Наиболее низкие показатели инвалидности - у 9 (11,7%) в 1-й группе в сравнении с показателями контрольной группы - у 10 (18,9%). Летальность от туберкулеза в сравнении с контрольной группой (18,9%) более низкая в группах, где проводилась терапия Ронколейкином® подкожно (3,9%) и внутривенно (12,5%).

Перед началом лечения существенного различия между показателями общего анализа периферической крови в группах не было. Достоверно снизилось (в сторону нормализации) число лейкоцитов с $9,1 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ до $6,1 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$ в 1-ой группе, с $8,0 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$ до $5,7 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ во 2-ой группе, достоверно снизилось ($p < 0,05$) процентное содержание палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов в обеих группах, увеличилось ($p < 0,05$) содержание лимфоцитов в 1-ой группе с $19,6 \pm 1,3\%$ до $29,8 \pm 2,3\%$, во 2-ой группе - с $23,4 \pm 2,0\%$ до $31,6 \pm 1,9\%$. Отмечается достоверное ($p < 0,05$) уменьшение показателя СОЭ с $36,1 \pm 3,2$ мм.ч. до $18,5 \pm 2,4$ мм.ч. в 1-ой группе, с $27,5 \pm 4,3$ мм.ч. до $18,5 \pm 3,4$ мм.ч. - во 2-ой группе. Вместе с данными изменениями нормализуется показатель ЛИИ у больных 1-ой группы на фоне использования подкожного способа введения с 2,64 до 1,8 ($p < 0,05$), различие с исходным показателем сохранялось и через месяц - 1,78, ($p < 0,05$); во 2-ой группе больных при использовании внутривенного способа введения ронколейкина исходный ЛИИ - 2,4, после курса терапии - 1,7, через месяц - 1,7, ($p < 0,05$) Достоверных различий между показателями 1-ой и 2-ой группы не получено.

Таблица 1

Содержание иммунофенотипов лимфоцитов в периферической крови больных распространенными формами туберкулеза легких при лечении Ронколейкином® подкожным и внутривенным способом в сравнении с контрольной группой

Наименование фенотипа	1-я группа, n=80			2-я группа, n=16			Контроль, n=41			
	до лечения	после лечения	через 1 мес.	до лечения	после лечения	через 1 мес.	до лечения	через 1 нед.	через 1 мес.	
CD3	$\times 10^9/\text{л}$	0,65±0,04	0,83±0,05*	0,9±0,1*	0,64±0,1	0,91±0,1*	0,89±0,05*	0,57±0,04	0,58±0,1	0,6±0,07
	%	35,9±1,4	47,1±1,9*	49,6±3,4*	34,1±0,7	48,6±1,3*	55,4±3,8*	32,1±1,3	36,1±3,2	32,5±2,4
CD4	$\times 10^9/\text{л}$	0,4±0,02	0,6±0,07*	0,7±0,05*	0,39±0,03	0,7±0,1*	0,65±0,05	0,4±0,04	0,33±0,06	0,35±0,04
	%	21,9±1,1	32,9±1,4*	38,1±3,4*	21,1±0,9	37,6±1,1*	36,2±1,8*	23,1±1,9	20,9±2,4	19,0±2,0
CD8	$\times 10^9/\text{л}$	0,35±0,03	0,36±0,03	0,39±0,05	0,34±0,04	0,39±0,03	0,38±0,05	0,35±0,29	0,33±0,05	0,37±0,03
	%	19,6±0,9	20,7±0,8	21,7±2,4	18,2±0,9	21,3±0,5*	21,2±1,3	19,3±1,3	20,4±1,3	19,8±0,9
CD25	$\times 10^9/\text{л}$	0,3±0,02	0,3±0,04	0,39±0,03*	0,26±0,04	0,33±0,04	0,34±0,05	0,28±0,04	0,25±0,08	0,29±0,03
	%	14,1±0,5	16,7±0,5*	21,5±1,8*	13,1±0,7	17,9±1,3*	21,1±1,4*	15,3±0,2	15,7±0,23	15,8±0,3
CD16	$\times 10^9/\text{л}$	0,3±0,02	0,31±0,04	0,25±0,05	0,33±0,03	0,37±0,08	0,3±0,02*	0,28±0,05	0,23±0,06	0,34±0,05
	%	14,5±0,7	17,6±0,8*	14,2±1,3	17,9±1,2	19,9±1,0	16,0±0,3	15,4±1,3	14,2±1,9	18,1±1,8
CD19	$\times 10^9/\text{л}$	0,3±0,02	0,33±0,04	0,25±0,02	0,29±0,05	0,36±0,06	0,31±0,06	0,33±0,04	0,26±0,08	0,43±0,06
	%	16,4±1,7	18,6±1,3	13,7±1,0*	15,6±1,5	19,2±1,6	17,2±0,9	18,3±3,2	16,1±2,6	23±1,8
CD4/CD8		1,1±0,01	1,6±0,01*	1,86±0,01*	1,2±0,1	1,87±0,1*	1,71±0,1*	1,2±0,01	1,0±0,01	0,96±0,01

* $p < 0,05$ в сравнении с 1-м исследованием в данной группе

В группе контроля при исследовании в аналогичные сроки ЛИИ не изменялся (2,6, 2,2, 2,4), $p > 0,05$.

В таблице 1 представлены данные о динамике показателей иммунитета в группах больных туберкулезом легких, получавших Ронколейкин® внутривенным и подкожным способом на фоне ПТП и не получавших его. Под влиянием Ронколейкина® при подкожном введении в сочетании с основной терапией ПТП происходит довольно значительное и достоверное увеличение уровня CD3 в 1,7 раза, CD4 – в 1,5 раза, CD25- в 1,5 раза. Нормализовался исходно сниженный ИРИ. Несколько повысился уровень CD16 и CD19. Во 2-ой группе при применении внутривенного способа введения также имеется увеличение уровня указанных показателей однако, достоверность различия с исходными показателями несколько меньше. В контрольной группе пациентов, получавших только антибактериальное лечение положительных сдвигов со стороны иммунологических показателей не произошло.

Проводилось сравнение прямых затрат в группе пациентов, где Ронколейкин® применялся подкожным способом и в группе, где данный препарат вводился внутривенно. При определении расходов на закупку медикамента использовали отпускную цену склада «Фармация» от 15.05.03 года - 31 889 рублей, а при расчете медицинских услуг – прейскурант, утвержденный приказом главного врача ГОУЗ «Фтизиатрия» №32 от 02.02.03 года. Расходы на приобретение Ронколейкина® для курса лечения одного больного 1-ой и 2-ой группы составили 95697 рублей. Одновременно, расход при подкожном способе применения препарата значительно ниже прототипа, т.к. при внутривенном способе необходимо 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида (стоимость 1349 рублей, трехкратное введение-4047), 4 мл 10% раствора альбумина (стоимость 100 мл. раствора - 7 060 рублей, 4 мл-282,4 рублей, трехкратное введение-847 рублей), при предлагаемом способе использовали 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида (27 рублей, трехкратное введение-81 рубль). Побочные реакции и осложнения в 1-ой группе отсутствовали. Во 2-ой группе в 32% случаев наблюдалась лихорадка (температура тела 37,5-39°C), для купирования которых использовались жаропонижающие препараты, что увеличивает расход денежных средств. Таким образом, расходы на патогенетическое лечение одного пациента путем подкожного трехкратного применения Ронколейкина® составляет 95778 рублей, внутривенного- 100591 рублей, разница составляет 4813 рубля. С учетом стоимости 1-го дня в стационаре Гродненского противотуберкулезного диспансера, произведен также расчет стоимости курса начального этапа стационарного лечения в исследуемых группах. При высокой клинической эффективности при применении Ронколейкина® сокращаются средние сроки пребывания больного с 103 дней в контрольной до 95 – во 2-ой группе и 84,9 дней в 1-ой группе. Соответственно снижается стоимость лечения на 17% при использовании подкожного способа и на 7% при использовании внутривенного способа в сравнении с контрольной группой.

Эффективность подкожного введения Ронколейкина® в комплексном лечении больных распространенными формами ТОД с наличием отягощающих факторов и МЛУ МБТ. В 1-й группе у больных распространенными формами ТОД с наличием значимых отягощающих факторов (n=35) при проведении терапии Ронколейкином® путем введения в подкожную клетчатку на фоне этиотропного противотуберкулезного лечения отмечается в сравнении с контрольной группой: у лиц с наличием ХНЗОД (n=10) быстрая ликвидация проявлений интоксикации в течение первых 2-х недель в 60% случаев, что на 30% выше показателя контрольной группы (n=10), прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада через 4 месяца - у 50%, что на 10% выше показателя контрольной группы. У больных туберкулезом легких с наличием синдрома зависимости от алкоголя (n=20) на фоне применения Ронколейкина® в подкожную клетчатку в сравнении с контрольной группой (n=20) отмечается быстрая ликвидация интоксикации в 75% случаев, что на 25% выше показателя контрольной группы, прекращение бактериовыделения через 4 месяца в 55% случаев, что на 15% выше показателя контрольной группы, закрытие полостей распада в 50% случаев, что на 10% выше показателя контрольной группы. У больных туберкулезом легких с наличием нескольких значимых факторов (n=10) в сравнении с контрольной группой (n=10) быстрая ликвидация симптомов интоксикации отмечается в 80% случаев, прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада через 4 месяца в 60% случаев, что на 40% и 20% соответственно выше показателей контрольной группы. При использовании в комплексном лечении Ронколейкина® у больных ТОД с наличием МЛУ МБТ (n=10) прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада через 4 месяца стационарного лечения наблюдалось у 40%, в контрольной группе (n=11) за аналогичный период - у 37,3%, быстрая ликвидация проявлений интоксикации в течение 15 дней с момента начала лечения в основной группе - у 30%, в контрольной - в 18,2%.

При изучении иммунологических показателей установлено, что у больных с сопутствующими ХНЗОД достоверно увеличилось содержание CD3 после курса терапии Ронколейкином® с $28,8 \pm 2,4\%$ до $48,3 \pm 4,1\%$ и сохранялось в течение месяца $-37,0 \pm 2,0\%$, в группе контроля за аналогичный период изменений не произошло, наметилась даже некоторая тенденция к снижению данного показателя ($35,0 \pm 3,3\%$, $33,0 \pm 2,7\%$ и $30,0 \pm 2,3\%$). В 1-ой группе увеличилось содержание CD4 и сохранялось в течение месяца ($19,8 \pm 2,9\%$, $29,7 \pm 2,4\%$ и $30,5 \pm 1,0\%$), увеличилось достоверно содержание CD25 - с $0,3 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ до $0,5 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$, в контрольной группе - с $0,3 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ до $0,2 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$; уменьшилось, но недостоверно, содержание CD19 и достоверно содержание иммуноглобулинов А, М, G. У больных с наличием синдрома зависимости от алкоголя в 1-ой группе на фоне применения Ронколейкина® отмечалось достоверное увеличение числа CD16 в крови с $0,3 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$ до $0,5 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$, в группе контроля отмечалось снижение с $0,4 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ до $0,2 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$. Отмечено также достоверное повышение

содержания CD25 ($11,3 \pm 2,4\%$ исходное, после курса- $14,4 \pm 2,7\%$, через месяц - $23,5 \pm 1,0\%$). У больных с наличием несколькихотягощающих факторов на фоне применения Ронколейкина® увеличилось достоверно CD3 с $24,7 \pm 3,5\%$ до $42,0 \pm 1,0\%$ и сохраняется в течение месяца $35,0 \pm 3,0\%$ за счет увеличения показателя CD4 с $30,3 \pm 4,3\%$ до $45,0 \pm 2,0\%$ и $36,0 \pm 3,0\%$; увеличилось содержание CD25 с $0,6 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ до $0,8 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$. На фоне нормализации содержания лейкоцитов в периферической крови после курса терапии Ронколейкином®, у больных с МЛУ отмечается тенденция к увеличению содержания лимфоцитов с $29,3 \pm 4,2\%$ до $32,1 \pm 3,5\%$, ($p > 0,05$). Выражен достоверный подъем содержания CD3 с $30,7 \pm 0,3\%$ до $44,5 \pm 0,5\%$, ($p < 0,05$); CD4-с $19,0 \pm 1,0\%$ до $32,0 \pm 2,2\%$, ($p < 0,05$); CD25 - с $11,8 \pm 3,1\%$ до $13,3 \pm 4,7\%$, ($p > 0,05$). В 2 раза увеличилось содержание CD16 - с $13,0 \pm 1,0\%$ до $27,0 \pm 1,0\%$, ($p < 0,05$). В БАС после применения Ронколейкина® подкожно отмечается достоверное увеличение CD3 с $22,0 \pm 3,0\%$ до $40,0 \pm 2,2\%$, ($p < 0,05$) и CD4 с $14,0 \pm 3,5\%$ до $23,0 \pm 2,8\%$, ($p < 0,05$). Через месяц - достоверный рост в 1,5-2 раза в сравнении с исходными показателями: CD4 ($40,0 \pm 4,3\%$), CD8 ($30,0 \pm 3,5\%$), CD16 ($39,0 \pm 5,0\%$); недостоверно увеличилось содержание CD25 ($31,0 \pm 2,0\%$). Достоверно снизились содержание CD19 ($27,0 \pm 2,4\%$). В группе контроля за аналогичные сроки в периферической крови отмечается снижение CD4 с $22,5 \pm 0,5\%$ до $18,0 \pm 1,5\%$, CD8- с $25,7 \pm 0,9\%$ до $18,3 \pm 2,9\%$; недостоверное увеличение CD19- с $19,5 \pm 2,5\%$ до $25,5 \pm 5,5\%$ и достоверный рост Ig A с $4,8 \pm 0,1$ г/л до $6,2 \pm 0,3$ г/л, Ig M с $1,8 \pm 0,1$ г/л до $2,30 \pm 0,05$ г/л, что свидетельствует об усилении иммунного дисбаланса на фоне проведения только этиотропной химиотерапии. В БАС показатели в контрольной группе существенно не изменились, за исключением снижения CD25 с $20,3 \pm 0,8\%$ до $19,5 \pm 0,5\%$ при 2-ом исследовании, $10,0 \pm 1,3\%$ - при 3-ем исследовании.

Изучены отдаленные результаты лечения у лиц с синдромом зависимости от алкоголя при сроках наблюдения 1,5-4 года. В 1-ой группе, получавшей Ронколейкин® и ПТП, общая эффективность составила $68,2\%$ против $42,9\%$ в контрольной, а летальность от туберкулеза - ниже ($18,1\%$ против $25,7\%$). При наличии одновременно нескольких значимыхотягощающих факторов общая эффективность лечения составила $63,6\%$, в контрольной группе - $42,9\%$, инвалидность от туберкулеза - $18,7\%$, в контрольной группе - $23,8\%$, летальность - $18,2\%$, в контрольной группе - $33,3\%$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных распространенными формами туберкулеза легких с наличиемотягощающих факторов на фоне снижения иммунологических показателей выявляются более тяжелые проявления туберкулеза легких: массивное бактериовыделение и наличие полостей распада наблюдаются при ХНЗОД - в $83,3\%$ и $88,8\%$ случаев, синдроме зависимости от алкоголя - в $88,7\%$ и 87% , несколькихотягощающих факторов - в $85,7\%$ и $82,9\%$, при их отсутствии - соответственно в $48,3\%$ и $51,7\%$; при МЛУ - $88,2\%$ и 100% соответственно, без ЛУ - у $66,6\%$. Снижаются результаты стационарного лечения по сравнению

с большими без отягощающих факторов: с наличием ХНЗОД прекращение бактериовыделения на 31,4% реже, закрытие полостей распада – на 35,3%; с синдромом зависимости от алкоголя - на 31,4% и 27,7% соответственно; с наличием нескольких отягощающих факторов – на 31,4% и 25,2%. У больных туберкулезом легких с наличием МЛУ МБТ закрытие полостей распада реже на 28%, чем у больных без ЛУ МБТ и прекращение бактериовыделения на 70,9% [1, 2, 7, 12, 17, 20].

2. Ронколейкин® , вводимый в подкожную клетчатку в дозе 0,01 мг на кг массы тела трехкратно через 48 часов, в 80% случаев оказывает выраженное иммунокорректирующее действие на показатели клеточного звена иммунитета, которое сохраняется в течение месяца после введения препарата. При этом в периферической крови и бронхоальвеолярном смыве достоверно повышаются CD3, CD4, CD16, CD25, нормализуется иммунорегуляторный индекс [3, 5, 6, 10, 13, 14, 16, 18, 19].

3. Применение Ронколейкина® подкожным способом в комплексном лечении больных туберкулезом легких на фоне улучшения иммунологических показателей в периферической крови и бронхоальвеолярном смыве в условиях стационарного лечения способствует в сравнении с контрольной группой повышению прекращения бактериовыделения - на 14,4%, закрытию полостей распада – на 24,8%, быстрой ликвидации интоксикации - на 44,1% и соответственно на 4,6%, 11,7%, 4% по сравнению с группой, где применялось внутривенное введение, а также по данным отдаленных результатов: повышению общей эффективности лечения до 78%, выше на 3%, чем в группе, где применялся Ронколейкин® внутривенно, и на 13,3%- чем в контрольной группе. Летальность - 4,2%, что на 1% и 14,3% ниже соответственно. Отсутствуют побочные эффекты. Стоимость лечения одного больного снижается на 177 167 рублей по сравнению с внутривенным способом [4, 9, 21].

4. Применение Ронколейкина® подкожным способом по предлагаемой методике способствует повышению эффективности комплексного лечения больных туберкулезом легких с наличием отягощающих факторов по данным как ближайших (ликвидация проявлений интоксикации в течение 15 дней у больных с наличием ХНЗОД на 30% выше показателей контрольной группы, прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада через 4 месяца – на 10%, у больных с наличием синдрома зависимости от алкоголя - на 25%, 10% и 15% соответственно, с наличием нескольких отягощающих факторов-на 40%, 20% и 20%, множественной лекарственной устойчивости - на 11,3%, 2,7% и 2,7% соответственно), так и отдаленных результатов (в основной группе общая эффективность лечения на 20,3% выше показателей контрольной группы, летальность на 16,1% ниже показателей контрольной группы). Подкожное введение Ронколейкина® оказывает выраженное иммунокорректирующее действие, особенно на показатели клеточного звена иммунитета [8,15].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для использования в клинической практике у больных распространенными формами ТОД предложен способ подкожного введения (непрямого лимфотропного) Ронколейкина® , которое позволяет улучшить эффективность комплексного лечения больных туберкулезом, способствует повышению иммунологических показателей.

Показаниями к назначению Ронколейкина® подкожным способом являются:

1. Клинические: 1.1. Распространенные клинико-рентгенологические формы туберкулеза легких: полисегментарный инфильтративный туберкулез, диссеминированный туберкулез в фазе распада с бактериовыделением.

1.2. Наличие множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) МБТ при любой форме туберкулеза легких. 1.3. Наличие отягощающих факторов у больных туберкулезом легких (синдрома зависимости от алкоголя, ХНЗОД, сочетания нескольких отягощающих факторов).

2. Иммунологические: 2.1. Лимфопения в периферической крови (ниже нормативных показателей $-1,2-3,0/10^9/л$ или 18-35%).

2.2. Снижение содержания в периферической крови популяции Т-лимфоцитов CD3 (нормативные показатели - 50-80%), Т-клеток хелперов CD4 (нормативные показатели -30-42%), иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 (нормативный показатель -1,4-2,0).

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи:

1. Гельберг И. С., Вольф С. Б., Врублевская Н. И., Пигалкова Е. Н., Кроткова Е. Н., Шевчук Д. В., Авласенко В. С. Негативные воздействия полихимиотерапии у больных туберкулезом и пути их коррекции // Проблемы туберкулеза. - 2002. - № 4. - С. 12-16.
2. Вольф С. Б., Гельберг И. С., Кроткова Е. Н., Мороз В. Л., Тис А. А. Показатели иммунорезистентности у больных туберкулезом с наличием факторов риска // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. - 2004. - № 2. - С. 105-110.
3. Кроткова Е. Н., Гельберг И. С., Вольф С. Б. Применение Ронколейкина лимфотропно в терапии распространенных форм туберкулеза легких и его влияние на показатели клеточного иммунитета // Журнал ГрГМУ. - 2004. - № 3. - С. 62-64.
4. Кроткова Е. Н., Гельберг И. С. Оценка клинической эффективности Ронколейкина у больных распространенными формами туберкулеза легких по данным отдаленных результатов // Журнал ГрГМУ. - 2004. - № 4. - С. 46-49.
5. Кроткова Е. Н., Гельберг И. С., Вольф С. Б., Мороз В. Л., Данилов А. Ф. Влияние эндолимфатического введения ронколейкина на показатели клеточного иммунитета // Теория и практика медицины. Рецензируемый научно-практический сборник. - Мн., 2002. - С. 65-66.
6. Кроткова Е. Н., Гельберг И. С., Кузнецов О. Е., Мороз В. Л., Свиридчук А. В. Способ повышения местной иммунорезистентности у больных туберкулезом легких // Достижения медицинской науки Беларуси: рецензируемый научно-практический сборник, вып. VIII. - Мн., 2003. - С. 142-144.
7. Кроткова Е. Н. Характеристика особенностей клинической картины и некоторых показателей иммунорезистентности у больных остро прогрессирующими формами туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза в условиях реформирования: Сб. науч. работ. - Гродно, 2004. - С. 179-181.
8. Кроткова Е. Н., Гельберг И. С. Эффективность применения Ронколейкина у больных туберкулезом с наличиемотягощающих факторов // Проблемы туберкулеза в условиях реформирования: Сб. науч. работ. - Гродно, 2004. - С. 182-185.
9. Савицкий С. Э., Кроткова Е. Н., Вольф С. Б. Фармакоэкономический анализ эффективности использования подкожного введения Ронколейкина® в комплексном лечении распространенных форм туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза в условиях реформирования: Сб. науч. работ. - Гродно, 2004. - С. 271-275.

Материалы:

10. Кроткова Е. Н., Мороз В. Л., Горецкая М. В. Эндолимфатический метод введения ронколейкина в комплексном лечении туберкулеза // Материалы научно-практической конференции молодых ученых и студентов Гр. ГМУ. - Гродно, 2002. - С. 50-52.

11. Кроткова Е. Н., Гельберг И. С. Непрямой эндолимфатический способ введения Ронколейкина в комплексном лечении туберкулеза // Цитокины. Воспаление. Иммуитет: Матер. науч.-практич. школы-конф.- Цитокины и воспаление. - 2002. - Т. 1, № 2. - С. 161-162.
12. Кузнецов О. Е., Невгень С. С., Гельберг И. С., Кроткова Е. Н. Исследование бронхоальвеолярного смыва во фтизиатрической клинике // Матер. 6-го съезда республ. Науч. общ. специалистов клин. лаб. диагностики. - Медицинская панорама. - 2002. - № 5. - С. 40.
13. Кроткова Е. Н. Стимуляция местной иммунорезистентности у больных туберкулезом легких в условиях полихимиотерапии // Материалы научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГГМУ, посвященная памяти академика Ю. М. Островского. - Гродно, 2003. - С. 108.
14. Кроткова Е. Н., Гельберг И. С., Вольф С. Б., Кузнецов О. Е. Коррекция нарушений иммунорезистентности при полихимиотерапии туберкулеза // Туберкулез сегодня: Материалы 7-го Российского съезда фтизиатров. - М., 2003 С. 299.
15. Кроткова Е. Н. Ронколейкин в комплексном лечении мочеполового туберкулеза // Материалы научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГГМУ, посвященная памяти академика Ю. М. Островского. - Гродно, 2003. - С.107.
16. Гельберг И. С., Вольф С. Б., Кроткова Е. Н., Шевчук Д. В., Авласенко В. С. Некоторые пути повышения эффективности лечения больных туберкулезом, злоупотребляющих алкоголем // Современные аспекты изучения алкогольной и наркотической зависимости: Материалы международного симпозиума. - Гродно, 2004. - С. 32-37.

Тезисы:

17. Кроткова Е. Н., Вольф С. Б. Применение ронколейкина и трофосана в комплексном лечении туберкулеза // Совершенствование диспансерного наблюдения и лечения больных туберкулезом: Тез. докл. Пленума Белорусского научного общества фтизиатров. - Мн., 2001. - С. 103-105.
18. Кроткова Е. Н., Чернецкий В. Д. Результаты лечения вновь выявленных больных деструктивными формами туберкулеза легких // Совершенствование диспансерного наблюдения и лечения больных туберкулезом: Тез. докл. Пленума Белорусского научного общества фтизиатров. - Мн., 2001. - С. 129-131.
19. Кроткова Е. Н., Гагалинский В. А., Лучина Д. Л. Применение ронколейкина в комплексном лечении мочеполового туберкулеза // Актуальные вопросы урологии: Тез. докл. Республиканской научно-практической конференции, VI белорусско-польский симпозиум. - Мн., 2003. - С. 73-75.
20. Кроткова Е. Н. Особенности клинической картины инфильтративного туберкулеза у вновь выявленных больных при наличии ЛУ МБТ к противотуберкулезным препаратам // Научно-практическая конференция студентов и молодых ученых Гр ГГМУ, посвященная памяти проф. Гельберга С. И.: Тез. докл. - Гродно, 2004. - С. 130-131.

21. Krotkova E. Endolymphatical the way of introduction recombinant human IL-2 in complex therapu of the pulmonary tuberculosis // Streszenia Ogołnopolska Konferencja Naukova Studentow Medycyny. – Białystok, 2003. - P. 28.



РЭЗЮМЕ

Краткова Алена Мікалаеўна

Комплекснае лячэнне хворых на сухоты лёгкіх з прымяненнем рэкамбінантнага інтэрлейкіна-2

Ключавыя словы: сухоты органаў дыхання (СОД), лячэнне, абцяжарваючыя фактары, дысфункцыя імунітэту, карэкцыя парушэнняў.

Аб'ект даследавання: 149 хворых на СОД, 35 здаровых людзей.

Прадмет даследавання: клініка-рэнтгеналагічныя, лабараторныя паказальнікі сухотнага працэсу ў дынаміцы пры комплексным лячэнні, паказальнікі імунітэту ў перыферычнай крыві і БАС.

Мэта работы: ацаніць клінічную і імуналагічную эфектыўнасць прымянення рэкамбінантнага ІІ-2 (Ранкалейкіна) падскурным спосабам у комплексным лячэнні хворых на распаўсюджаныя формы сухотаў органаў дыхання і з наяўнасцю значных абцяжарваючых фактараў, множнай лекавай устойлівасці мікабактэрыі сухотаў.

Метады даследавання: клінічныя, лабараторныя, рэнтгеналагічныя, інструментальныя, імуналагічныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі: устаноўлена, што ў хворых на распаўсюджаныя формы сухотаў лёгкіх адзначаецца больш цяжкі клінічны бег захворвання, які пагаршаецца пры наяўнасці множнай лекавай устойлівасці мікабактэрыі сухотаў і абцяжарваючых фактараў (ХНЗОД, сіндроме залежнасці ад алкаголю, некалькіх абцяжарваючых фактараў) з развіццём масіўнага бактэрыявыдзялення і дэструкцыі. Цяжкасць клінічных праў ў значнай ступені вызначаецца развіццём у хворых дадзеных катэгорый дысфункцыі Т-сістэмы імунітэту. Распрацаваная новая метадыка комплекснага лячэння распаўсюджаных формаў сухотаў лёгкіх, а таксама з наяўнасцю абцяжарваючых фактараў і МЛУ шляхам прымянення рэкамбінантнага ІІ-2 (Ранкалейкіна®) падскурным спосабам у спалучэнні з антыбактэрыяльнай супрацьсхотнай тэрапіяй валодае пэўнымі перавагамі перад традыцыйным унутрывенным спосабам вядзення Ранкалейкіна®: лепшая цярпімасць, адсутнасць пабочных рэакцый, эканамічнасць, прастата выканання. Садзейнічае павышэнню выніковасці комплекснага лячэння названых катэгорый хворых на сухоты па даных як бліжэйшых так і аддаленых вынікаў. Выяўлена імунакарыгуючае дзеянне на дысфункцыю сістэмы імунітэту. Атрыманыя даныя сведчаць, што аптымальным з'яўляецца падскурнае ўвядзенне ў клетчатку падпахавай вобласці Ранкалейкіна® на першым-другім тыдні стацыянарнага лячэння ў дозе 0,01 мг/кг трохкратна 1 раз на суткі праз 48 гадзін.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: прызначэнне ранкалейкіна падскурным спосабам садзейнічае паляпшэнню паказальнікаў Т-сістэмы імунітэту і можа прымяняцца ў патагенетычнай тэрапіі СОД.

Галіна прымянення: фтызіятрыя.

РЕЗЮМЕ

Кроткова Елена Николаевна

Комплексное лечение больных туберкулезом легких с применением рекомбинантного интерлейкина-2

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания (ТОД), лечение, отягощающие факторы, дисфункция иммунитета, коррекция нарушений.

Объект исследования: 149 больных ТОД, 35 здоровых людей.

Предмет исследования: клинико-рентгенологические, лабораторные показатели туберкулезного процесса в динамике при комплексном лечении, показатели иммунитета в периферической крови и БАС.

Цель работы: оценить клиническую и иммунологическую эффективность применения рекомбинантного ИЛ-2 (Ронколейкина®) подкожным способом в комплексном лечении больных распространенными формами туберкулеза легких и с наличием значимых отягощающих факторов, множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.

Методы исследования: клинические, лабораторные, рентгенологические, инструментальные, иммунологические, статистические.

Полученные результаты: установлено, что у больных распространенными формами туберкулеза легких отмечается более тяжелое клиническое течение заболевания, которое усугубляется при наличии множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и отягощающих факторов (ХНЗОД, синдроме зависимости от алкоголя, нескольких отягощающих факторов) с развитием массивного бактериовыделения и деструкции. Тяжесть клинических проявлений в значительной степени определяется развитием у больных данных категорий дисфункции Т-системы иммунитета. Разработанная новая методика комплексного лечения распространенных форм туберкулеза легких, а также с наличием отягощающих факторов и МЛУ, путем применения рекомбинантного ИЛ-2 (Ронколейкина®) подкожным способом в сочетании с антибактериальной противотуберкулезной терапией обладает определенными преимуществами перед традиционным внутривенным способом введения Ронколейкина®: лучшая переносимость, отсутствие побочных реакций, экономичность, простота выполнения. Способствует повышению результативности комплексного лечения указанных категорий больных туберкулезом по данным как ближайших так и отдаленных результатов. Установлено иммунокорригирующее действие на дисфункцию системы иммунитета. Полученные данные свидетельствуют, что оптимальным является подкожное введение в клетчатку подмышечной области Ронколейкина® на первой-второй неделе стационарного лечения в дозе 0,01 мг/кг трехкратно 1 раз в сутки через 48 часов.

Рекомендации по использованию: назначение Ронколейкина® подкожным способом способствует улучшению показателей Т-системы иммунитета и может применяться в патогенетической терапии ТОД.

Область применения: фтизиатрия.

SUMMARY

Krotkova Elena Nikolaevna

Complex treatment of patients with pulmonary tuberculosis with application of recombinative IL-2

Key words: respiratory organ tuberculosis (ROT), treatment, risk factors, immunity dysfunction, disturbance correction.

Object of the study: 149 patients with ROT, 35 healthy people.

Purpose of the study: clinical-roentgenological and laboratory findings of tuberculosis process in dynamics in complex treatment, immunity indices in the peripheral blood and bronchoalviolar lavage (BAL).

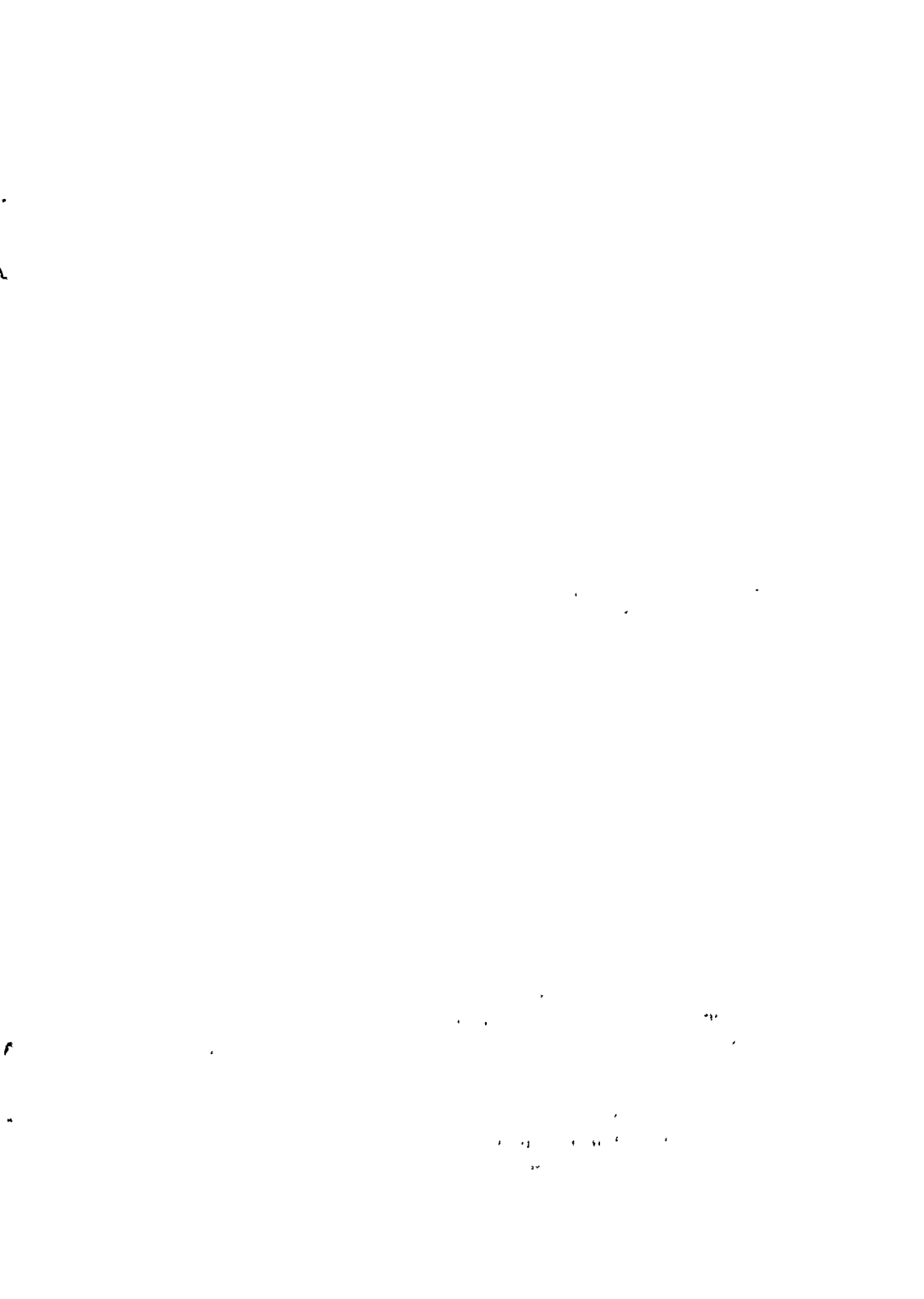
Aim of the study: to estimate clinical and immunological efficacy of recombinative IL-2 (Roncoleukin®) subcutaneous administration in the therapy of patients with respiratory organ defuse tuberculosis forms and significant risk factors, micobacterium tuberculosis (MT) multiple drug resistance.

Methods of the study: clinical, laboratory, roentgenological, instrumental, immunological, statistical.

Obtained results and their novelty: it has been determined that the patients with respiratory organ defuse tuberculosis forms have more severe clinical course of the disease, which is exaccrbed by MT multiple drug resistance and significant risk factors (in respiratory organ chronic nonspecific disease, alcohol abuse syndrome, with several risk factors) with the following development of profuse bacterium production and destruction: The severity of clinical manifestations is defined to a great extent by the development of T-immune system dysfunction, the disturbance of nonspecific resistance in the patients of the above-mentioned groups. A new worked out method of complex treatment for defuse pulmonary tuberculosis forms as well as with risk factors and multiple drug resistance by administration of recombinative IL-2 (Roncoleukin®) subcutaneously in combination with antibacterial antituberculous therapy has certain advances, such as: better tolerance, the lack of side-effects, economy, simplicity of performance as compared with a routine intravenous route of Roncoleukin® administration. It contributes to good outcomes of complex treatment for the tuberculous patients of the above-mentioned groups according both to the nearest results and follow-ups. The immunocorrecting effect on the immune system dysfunction. The obtained data witness that subcutaneous Roncoleukin® administration into the fat of the axillary area in the dose of 0,01 mg/kg three times, once a day, in 48 hours during the 1st-2nd week of the hospital treatment is optimal.

Recommendations for employment: subcutaneous Roncoleukin® administration contributes to improvement of the indices of T-immune system and may be employed in pathogenetic therapy of respiratory organ tuberculosis.

Field of application: phthisiology.



Научное издание

Кроткова Елена Николаевна

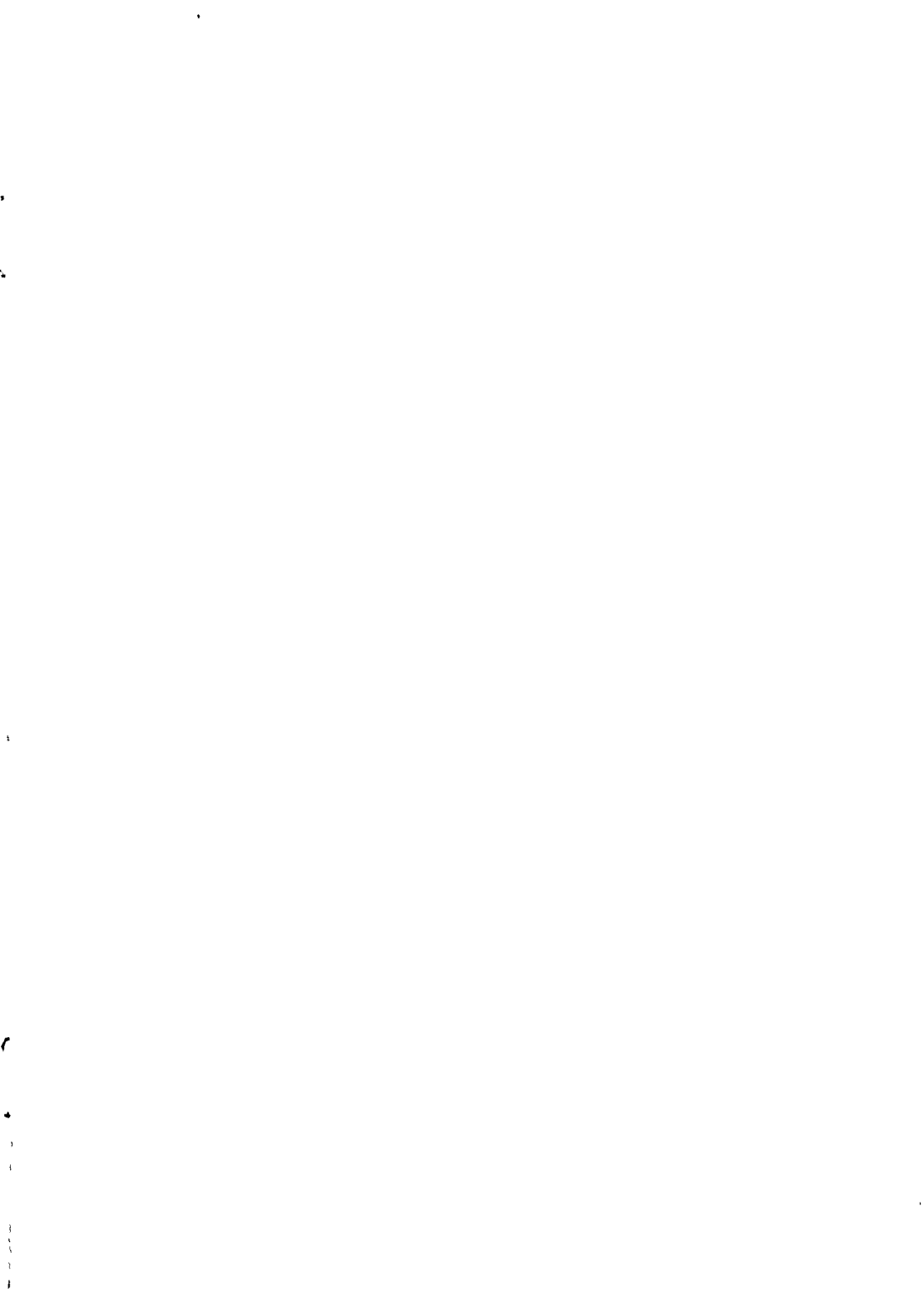
**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ
ЛЕГКИХ С ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМБИНАНТНОГО
ИНТЕРЛЕЙКИНА-2**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Подписано в печать 09.03.2005
Формат 60x84/16. Бумага офсетная № 1.
Печать RISO. Гарнитура Таймс.
Усл. печ. л. 1,2. Уч.-изд. л. 1,4. Тираж 90 экз. Заказ 41 п

Учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0133347 от 29.06.2004. Ул. Горького, 80, 230015, Гродно.

Отпечатано на ризографе в издательском отделе
Учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет»
Ул. Горького, 80, 230015, Гродно



РНБ Русский фонд

2005-4

16610