

THE STRUCTURE OF PRIMARY PREPARATION STABILITY OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS, REVEALED FOR THE FIRST TIME IN PATIENTS OF ANTITUBERCULAR HOSPITAL IN OREL REGION

L.V. ZOLOTAREVA

Summary

Medical resistance of mycobacterium tuberculosis, which were found out among 1287 patients of provincial antitubercular hospital is determined. It is established increase in revelation's frequency of medical resistance of mycobacterium tuberculosis. Also there is increase in revelation's frequency of mono-resistance, poly-resistance and, especially, plural resistance of mycobacterium tuberculosis.

Key words: pulmonary tuberculosis, medical resistance

УДК616.24-002.5-053.6-085.281.873.21-032:611.42

ЛИМФОТРОПНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА ПРИ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОМ ИНФИЛЬТРАТИВНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ У ПОДРОСТКОВ

А.А. ШУРЫГИН, Н.А. БАРМИНА, Л.В. БУРУХИНА*

Одной из основных проблем последних лет является низкая эффективность лечения больных туберкулезом любых локализаций связанная с развитием полирезистентности и множественной лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий к антибактериальным препаратам [3, 7]. Развитие ЛУ микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ) сопровождается изменением их вирулентности и характерам взаимоотношений с фагоцитами и лимфоцитами. Очевидно, что помимо создания новых противотуберкулезных средств, необходимо повышение не только специфической, но и неспецифической резистентности организма. Такой возможностью обладают лимфологические методы лечения, в частности, региональная лимфотропная терапия, которая успешно применяется во многих фтизиопульмонологических клиниках России и ближнего зарубежья. При этом обеспечивается не просто доставка лекарственного препарата к пораженным легким, но и воздействие на дренажную функцию лимфатического региона с санацией регионарных лимфатических узлов [2]. С целью коррекции иммунитета известен эффект лимфотропного введения рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкина®) при туберкулезе лёгких у взрослых больных, основной мишенью которого являются иммунокомпетентные клетки (активированные Т- и В-лимфоциты и НК-клетки, а также моноциты) [6]. Ронколейкин® относится к группе рекомбинантных аналогов эндогенных иммунорегуляторных полипептидных молекул [1].

Цель работы – изучение эффективности ронколейкина в комплексной терапии впервые выявленного инфильтративного туберкулеза лёгких у подростков с ЛУ МБТ методом непрямого лимфотропного введения.

Объектом исследования явились 24 подростка (16,3±0,14 лет) с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада, с выделением ЛУ МБТ. Среди подростков преобладали лица женского пола – 62,5%. При лабораторном исследовании определялись следующие формы ЛУ возбудителя: монорезистентность МБТ определялась у 2 (8,3%) больных, полирезистентность (устойчивость к двум и более препаратам) – у 15 (62,5%), множественная ЛУ – у 7 (29,2%) пациентов. ЛУ определялась к следующим химиопрепаратам: к стрептомицину – у 20 (83,3%), этионамиду – 15 (62,5%) и рифампицину – 15 (62,5%) обследованных, этамбутолу у половины (12), канамицину – 11 (45,8%), изониазиду – 9 (37,5%) и у 1 (4,2%) – к амикацину.

Основную группу (ОГ) составили 12 подростков, терапия инфильтративного туберкулеза у которых была дополнена лимфотропным введением 250000 МЕ ронколейкина (1/2-1/3 разовой дозы), растворённых в 2,0 мл 0,9% хлорида натрия. Предварительно в претрахеальную клетчатку в области яремной впадины в качестве проводника вводили 3,0 мл 0,25% раствора новокаина и 500 ЕД гепарина в одном шприце, затем через эту же иглу вводили ронколейкин [5]. Пациентам группы сравнения (ГС) (12 человек) лечили только стандартными методами. По полу, возрасту, клинко-рентгенологическим и иммунологическим показателям

группы были сопоставимы. Пациентов обследовали при получении информированного согласия родителей.

До получения результатов чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам все больные получали стандартную химиотерапию по I режиму в течение 3 месяцев. Затем режим лечения изменялся на IV (несмотря на МЛУ изониазид и пипразинамид применялись у всех пациентов, фторхинолоны – у 66,7%, рифабутин и этамбутол – у 37,5% больных).

При исследовании иммунологического статуса определялось абсолютное количество Т-клеток по методу спонтанного Е-розеткообразования, с эритроцитами барана, теофиллинрезистентных и теофиллинчувствительных лимфоцитов (M.Jondal et al., 1972). В-лимфоциты определялись по абсолютному и относительному числу лимфоцитов, образующих спонтанные розетки с эритроцитами мыши в присутствии инактивированной мышиными эритроцитами и эритроцитами человека эмбриональной телочкой сыровотки. Концентрацию сыровоточных IgA, M и G крови определяли методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini et al (1964, 1966). Концентрации общего сыровоточного IgE методом ИФА на тест-системах фирмы Вектор-Бест (г. Новосибирск). Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали по проценту фагоцитоза – количество «истинных» фагоцитов (клетки, захватившие объекты фагоцитоза) из 100 подсчитанных фагоцитов; фагоцитарному числу (ФЧ) – среднее количество объектов фагоцитоза, которое приходится на 1 из 100 подсчитанных фагоцитов и фагоцитарному индексу (ФИ) – количество объектов фагоцитоза, приходящихся на один «истинный» фагоцит [4]. Оценка функциональной способности нейтрофилов основана на цитохимическом выявлении тёмно-синих гранул диформазана в цитоплазме нейтрофила при восстановлении нитросинего тетразолия (НСТ-тест) (Виксман М.Е., Маянский А.Н., 1977). Оценивался индекс стимуляции (ИС) (отношение индуцированной НСТ-активности к спонтанной) характеризующий функциональные резервы гранулоцитов.

Иммунологическое исследование проводилось всем подросткам перед началом лечения и через месяц после окончания лимфотропной иммуномодуляции ронколейкином, в ГС – в эти же сроки. При анализе показателей иммунной защиты при поступлении в обеих группах выявлены значительные отклонения от нормальных величин. Среди 14 (58,4%) подростков зарегистрирована девиация абсолютного количества лейкоцитов (снижение у 29,2%, повышение у 29,2%), абсолютного количества нейтрофилов у 10 (41,7%) больных. У большинства обследованных (54,2%) было существенно снижено абсолютное количество Т-лимфоцитов и их субпопуляций, увеличен иммунорегуляторный индекс (ИРИ). Напряжение гуморального звена иммунитета при поступлении характеризовалось повышением содержания IgA (2,3±0,15г/л) у 70,8% больных, IgM (1,87±0,18г/л) у 87,5%, IgG (13,8±0,93г/л) у 56,5%, повышенное содержание в крови IgE (183,5±47,2МЕ) зарегистрировано у 66,7% больных.

На фоне лимфотропной иммуномодуляции ронколейкином наблюдалось разнонаправленное влияние на показатели иммунной защиты. В ОГ определялось повышение абсолютного количества лейкоцитов до $6,5 \pm 1,43 \times 10^9/\text{л}$ (региональный показатель $6,1 \pm 0,44 \times 10^9/\text{л}$), с нормализацией абсолютного числа лимфоцитов ($2,97 \pm 0,21 \times 10^9/\text{л}$) (региональный показатель $2,86 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$) и нейтрофилов ($2,31 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$) (региональный показатель $2,9 \pm 0,26 \times 10^9/\text{л}$), а в ГС зарегистрировано достоверное снижение количества лейкоцитов ($3,82 \pm 0,61 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$, t), при сохранении абсолютного числа лимфоцитов в пределах нормы, компенсируемых относительным лимфоцитозом, а также абсолютного числа нейтрофилов (до $1,76 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$). В ОГ абсолютное число Т-лимфоцитов выросло с $0,83 \pm 0,16 \times 10^9/\text{л}$ до $1,58 \pm 0,18 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$; в ГС зарегистрирован их рост с $0,88 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$ до $1,16 \pm 0,11 \times 10^9/\text{л}$, $p > 0,05$, t (региональная норма $1,62 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$). Выявлено иммунокорригирующее действие ронколейкина на ИРИ, показатели которого снизились до нормы (с $7,72 \pm 1,91$ до $3,88 \pm 0,68$, $p < 0,05$, t) у 66,7% пациентов. В ГС – ИРИ, наоборот повысился (с $7,01 \pm 0,97$ до $11,64 \pm 3,68$, $p > 0,05$, t), сохраняясь в пределах нормы у лишь 25% больных, что говорило о нарастании дисбаланса клеточного звена иммунной защиты. В ГС зарегистрировано нарастание напряженности процента фагоцитоза (с $57,5 \pm 2,6\%$ до $68,5 \pm 3,1\%$, $p > 0,05$, t), при сохраняющемся ФИ $1,91 \pm 0,21$, а в ОГ процент фагоцитоза (с $60,5 \pm 4,1\%$ до $60,9 \pm 4,6\%$, $p > 0,05$, t) не изменялся, а ФИ вырос до $2,01 \pm 0,13$.

* ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера Росздрава, ГУЗ КПКД №1 «Фтизиопульмонология»

На фоне традиционной терапии среди впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом с ЛУ МБТ сохраняется дисбаланс клеточного звена иммунитета. Одной из основных мишеней позитивного действия ронколейкина являются фагоциты [6]. Наши исследования подтвердили этот вывод: ронколейкин способствовал нормализации этих показателей.

При оценке гуморального звена иммунной защиты в ОГ отмечалась нормализация содержания IgM (с $1,69 \pm 0,13$ до $1,42 \pm 0,18$, $p > 0,05$; в ГС этот показатель (с $1,59 \pm 0,11$ до $1,45 \pm 0,15$ г/л, $p > 0,05$; незначительно снижался. Содержание В-лимфоцитов в обеих группах (с $0,38 \pm 0,05 \times 10^9$ /л до $0,32 \pm 0,04 \times 10^9$ /л, $p > 0,05$) сохранялось без изменений. Высокие показатели IgE являются неблагоприятным прогностическим признаком [8], а у пациентов ГС на столь раннем этапе стандартизованного лечения содержание реактинов крови – IgE продолжало расти (с $183,5 \pm 9,13$ до $191,7 \pm 22,2$ МЕ/мл, $p > 0,05$, t), в ОГ отмечалось его незначительное снижение (с $205,3 \pm 32,13$ до $189,7 \pm 18,2$ МЕ/мл, $p > 0,05$, t). По-видимому, непрямым лимфотропное введение ронколейкина позволяет уменьшить дисбаланс гуморального звена иммунной системы. При изучении показателя ИС по НСТ-тесту в процессе лечения в ГС зарегистрировано его снижение с $2,08 \pm 0,22$ до $1,79 \pm 0,21$ ($p < 0,05$), что говорит об истощении бактерицидного потенциала нейтрофильных гранулоцитов. В ОГ отмечалось повышение ИС с $1,62 \pm 0,33$ до $2,1 \pm 0,35$ ($p < 0,05$), что свидетельствовало о влиянии ронколейкина на повышение резервных возможностей нейтрофильных гранулоцитов.

Во всех случаях применения установлена хорошая переносимость ронколейкина. У подростков с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с ЛУ МБТ течение заболевания сопровождается выраженной иммунной недостаточностью, а непрямым лимфотропная иммунокоррекция ронколейкином в начале интенсивной фазы стандартизованного лечения ведет к нормализации показателей иммунной системы за счет активации клеточного звена иммунитета – роста количества Т-лимфоцитов, коррекции гуморального звена – снижения уровня IgE, а также системы неспецифической защиты – восстановления функциональной активности гранулоцитов по НСТ-тесту.

Работа подготовлена при финансовой поддержке РГНФ. Проект №07-06-82606 а/У.

Литература

1. Козлов В.К. и др. Коррекция иммунореактивности р-комбинантным интерлейкином-2: Пос. для врачей // СПбГУ, 2001.– 24 с.
2. Колобов С.В. и др. Основы регионарной иммунотерапии (иммуномодулирующая терапия заболеваний органов дыхания и пищеварения).– М.: ГОУВУНМЦ МЗРФ, 2001.– 184 с.
3. Мишин В. и др. // Пробл. туберкул.– 2002.– №12.– С. 18.
4. Бахметьев Б.А. и др. Основные показатели иммунограммы детей и взрослых Пермской области.– Пермь, 2002.– 44с.
5. Патент №2254872 Российская Федерация. Способ коррекции иммунной недостаточности у больных туберкулезом легких / Бурухина Л.В., Корюкина И.П., Шурыгин и др. // Госуд. реестр изобр. РФ 27.06.05. г. Москва.
6. Сахно Л.В. и др. // Пробл. туберкулеза и болезней легких.– 2006.– № 1.– С. 48–52.
7. Фирсова В.А. и др. // Пробл. туберкул.– 2007.– №1.– С. 61.
8. Шурыгин А.А. и др. // VI конгр. детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей».– М., 2007.– С. 192–193.

УДК 616/006; 618/19

ИНВАЛИДНОСТЬ И ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.А. БРАТУСЬ*

Показатели инвалидности относятся к числу важнейших критериев здоровья населения. Длительное выключение инвалидов из трудового ритма и их социальная изоляция приводит к

потере трудонаправленности, интереса к работе, что ограничивает трудовые ресурсы и ведет к экономическим потерям [1]. Мы проследили динамику инвалидности у 478 женщин трудоспособного возраста после радикального лечения рака молочной железы I-IIIa стадий. К моменту направления на медико-социальную экспертизу все женщины закончили первичное лечение, включающее радикально-щадящую операцию. При первичном освидетельствовании в бюро МСЭ все направленные на экспертизу женщины были признаны инвалидами, причем подавляющее большинство (74,1 %) инвалидами II группы. Ограниченно трудоспособными признаны 124 пациентки – 25,9 % (табл. 1).

Таблица 1

Результаты освидетельствования за период наблюдения

Год	Группа инвалидности								n	Умерли
	0	I	II	III	IV	V	VI	VII		
2001	–	–	124	25,9	354	74,1	–	–	478	–
2002	–	–	159	33,3	318	66,5	1	0,2	478	–
2003	15	3,1	197	41,2	251	52,5	15	3,1	478	19
2004	44	9,6	192	41,8	199	43,4	24	5,2	459*	19
2005	44	10,0	189	43,0	187	42,5	20	4,5	440*	11

* исключены умершие в предыдущий год

В первые два года получена лишь небольшая положительная динамика инвалидности за счет признания 35 инвалидов II группы ограниченно трудоспособными (показатель частичной реабилитации). Третья группа инвалидности установлена большим из возрастной группы 40–49 лет, занятых в профессиях умственного и легкого ручного труда. К третьему году наблюдения показатели инвалидности существенно изменились за счет значительного увеличения III группы инвалидности до 41,2 % и небольшого числа признанных трудоспособными (3,1 %). В последующие четвертый и пятый год показатели признанных трудоспособными (9,6-10,0 %) и инвалидами III группы (41,8-43,0 %) оставались относительно стабильными. Полная или частичная реабилитация получена у больных без признаков возврата болезни и с устраненными или незначительными функциональными нарушениями, рационально трудоустроенных.

В 2003–2005 годах в результате возврата болезни и генерализации процесса умерли 49 женщин. В эти же годы число инвалидов II группы уменьшилось (до 42,5 % к 2005 году) за счет признания части женщин (3,1 %, 5,2 %, 4,5 %) инвалидами I группы, но в большей степени – за счет увеличения III группы инвалидности. При освидетельствовании 68 инвалидов II группы были признаны ограниченно трудоспособными при значительно меньшей отрицательной динамике: усиление инвалидности у 15 инвалидов III группы и у 14 – инвалидов II группы. Спустя 3 года соотношение групп инвалидности было относительно стабильным до конца наблюдения.

В целом к концу наблюдения трудоспособными и ограниченно трудоспособными признаны 233 пациентки, что составляет 54,3 % оставшихся в живых. Соотношение работающих и неработающих за годы наблюдения представлено в табл. 2.

Таблица 2

Возвращение на работу в динамике

Год наблюдения	Число наблюдений	Работают		Не работают	
		абс.	%	абс.	%
2001	478	146	30,5	332	69,5
2002	478	163	34,1	315	65,9
2003	459	184	40,1	275	59,9
2004	440	193	43,9	247	56,1
2005	429	244	56,9	185	43,1

Сопоставимость полученных результатов пятилетней безрецидивной выживаемости (64 %) и данных по возвращению к профессиональному труду (56,9 %) подтверждают зависимость показателей профессиональной реабилитации женщин, перенесших рак молочной железы, от исходов лечения

Литература

1. Оценка восстановления трудонаправленности больных раком молочной железы, легкого, яичников, и тела матки: Метод. рекомендации / Под ред. Н.Н. Блинова.– Л., 1990.– 27 с.

* Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию