

Т.П. Филиппова, Л.С. Васильева, А.В. Кочкин, О.Н. Новицкая

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ЦИКЛОФЕРОНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МАЛОСИМПТОМНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

*Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)
Иркутский государственный институт усовершенствования врачей (Иркутск)
Иркутский областной противотуберкулезный диспансер (Иркутск)*

У больных с малосимптомным течением туберкулеза выявлена толерантность адаптационных систем организма, опосредованная функциональной недостаточностью альвеолярных макрофагов, что явилось патогенетической основой для использования в лечении больных этой группы иммуномодулятора циклоферона (метилглюкамина акридонацетата), способного оказывать активирующее влияние на систему мононуклеарных фагоцитов. Показано, что использование циклоферона в лечении больных с малосимптомным течением туберкулеза способствует активации симпатoadrenalовой системы и стимулирует секрецию глюкокортикоидных гормонов, клеточное звено иммунитета, фагоцитарную функцию макрофагов, увеличивает противовоспалительный потенциал организма, повышает эффективность терапии.

Ключевые слова: туберкулез, адаптационные системы, циклоферон

CLINICAL EVALUATION OF EFFICACY OF APPLICATION OF IMMUNOMODULATOR CYCLOFERON IN TREATMENT OF PATIENTS WITH LOW-SYMPOMATIC COURSE OF PULMONARY TUBERCULOSIS

T.P. Filippova, L.S. Vasilyeva, A.V. Kochkin, O.N. Novitskaya

*Irkutsk State Medical University, Irkutsk
Irkutsk State Institute of Physicians' Training, Irkutsk
Irkutsk Regional Antituberculous Dispensary, Irkutsk*

In patients with low-symptomatic course of pulmonary tuberculosis we revealed tolerance of adaptive systems of organism, mediated by functional insufficiency of alveolar macrophages. That has become the pathogenetic ground for application of immunomodulator cycloferon (methylglucamin acridonacetate) in treatment of these patients. This preparation can make an activating impact on the system of mononuclear phagocytes. It has been shown that application of Cycloferon in treatment of patients with low-symptomatic course of tuberculosis favours activation of sympathoadrenal system and stimulates secretion of glucocorticoids, cell branch of immunity, phagocytic function of macrophages, increases anti-inflammatory potential of an organism and improves the efficacy of treatment.

Key words: tuberculosis, adaptive systems, cycloferon

Среди разнообразных вариантов течения легочного туберкулеза, наряду с умеренно- и остро-прогрессирующими формами заболевания, выделяются торпидно текущие процессы с малосимптомными проявлениями. В периоде вторичного туберкулеза малопрогрессирующее течение отмечается при туберкуломах, очаговом и ограниченном инфильтративном туберкулезе легких, характеризующихся преобладанием продуктивного типа специфического воспаления, склонностью к фиброзированию легочной ткани, что затрудняет лечение больных и способствует формированию хронических деструктивных форм заболевания [2]. В условиях современной напряженной эпидемиологической ситуации по туберкулезу, сложившейся в РФ после 1992 года, общее увеличение резервуара специфической инфекции привело и к возрастанию численности больных с торпидным течением заболевания, что актуализирует проблемы их раннего выявления и адекватного лечения.

Современная патогенетическая терапия малосимптомного туберкулеза предусматривает применение противовоспалительных средств (пирогенал, продигозан, туберкулин), антиоксидантов, рассасывающих ферментных препаратов и физиопроцедур. Вместе с тем, немаловажным и, на наш взгляд, до настоящего времени не получившим должной оценки, является такой известный механизм патогенеза малосимптомного туберкулеза как отсутствие реагирования адаптационных систем на течение специфического воспаления [2].

Известно, что одним из основных факторов, активирующих гипоталамус и вызывающих формирование стресс-реакции при воспалении, являются цитокины, выделяемые активированными мононуклеарными фагоцитами [1]. Можно полагать, что толерантность адаптационных структур при малопрогрессирующем туберкулезе в значительной степени связана с нарушением цитокин-продуцирующей активности макрофагов. Это

предположение подтверждается данными источников литературы о выраженном снижении циткиновой активности мононуклеаров у больных с фиброзно-продуктивным типом туберкулеза. В частности, в исследовании В.Ю. Мишина и соавт. [4] у больных рассматриваемой группы выявлено резкое, в 4,5 раза, снижение продукции моноцитами периферической крови интерлейкина-1.

Вышесказанное послужило патогенетической основой для использования в лечении рассматриваемой группы больных циклоферона (метилглюкамина акридоната), способного оказывать активирующее влияние на систему мононуклеарных фагоцитов [3]. Можно ожидать, что применение циклоферона в комплексном лечении больных туберкулезом легких с отсутствием активации адаптивных реакций будет оптимизировать формирование специфического противотуберкулезного иммунитета путем повышения индукции цитокинов макрофагами и, как следствие — способствовать повышению эффективности лечения больных этой группы.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния циклоферона на результаты терапии больных с малосимптомным течением туберкулеза легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 62 впервые выявленных больных с инфильтративным туберкулезом легких, лечившихся в Иркутском ОТД в 2004 — 2005 гг. Большинство в группе обследованных составили мужчины (42 человека — 66,7 %), средний возраст больных — 32,2 ± 1,4 года. Клиническая картина заболевания у всех больных характеризовалась латентным началом и малосимптомными проявлениями, особенностью рентгенологических проявлений туберкулеза была склонность к отграничению специфического процесса уже в момент выявления туберкулеза.

Все обследованные были разделены на две группы: 1 группу (30 чел.) составили больные, получавшие циклоферон в комплексе со стандартными комбинациями противотуберкулезных препаратов. Циклоферон назначался в дозе 12,5 % — 4,0 один раз в сутки внутримышечно. Курс лечения включал 11 инъекций, проводимых в 1, 2, 4, 6, 8, 14, 17, 20, 23, 26, 29 дни с момента поступления больных в стационар. 2 группу (32 чел.) составили больные, лечившиеся только этиотропными средствами. Группы были сопоставимыми по возрастному-половому составу и клиническим характеристикам туберкулеза.

У больных при поступлении в стационар, а в последующем — ежемесячно, проводилось комплексное изучение функционального состояния адаптационных систем, которое включало определение глюкокортикоидной функции коры надпочечников методом иммуноферментного анализа по концентрации кортизола в крови, взятой в ранние утренние часы, и оценку вегетативного тонуса организма по индексу вегетативного равнове-

сия (ИВР). ИВР рассчитывали по показателям сердечного ритма как отношение амплитуды моды (АМо) к вариационному размаху (Δx). Для расчетов использовали следующие показатели электрокардиограммы: мода — величина наиболее часто встречающегося кардиоинтервала, АМо — частота встречаемости моды в %, Δx — разность между максимальным и минимальным значениями величин кардиоинтервалов. Интегративный показатель ИВР увеличивается соответственно возрастанию симпатического тонуса. У больных изучались также гематологические показатели и иммунный статус организма, включающий определение количества Т-лимфоцитов методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана, теофиллин-чувствительной (супрессорной) и теофиллин-резистентной (хелперной) субпопуляций Т-лимфоцитов и уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Полученные результаты обработаны статистическими параметрическими и непараметрическими методами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При поступлении в стационар у больных рассматриваемых групп определялось отсутствие активации адаптационных систем. Уровень кортизола крови составил $447,2 \pm 14,7$ и $464,1 \pm 20,2$ нмоль/л соответственно (в контрольной группе — $406,7 \pm 43,3$ нмоль/л; $P_{1,2} > 0,5$). Значения ИВР находились в пределах умеренной симпатотонии, возможно, конституционального характера, и составили $246,6 \pm 16,5$ и $268,9 \pm 31,8$ %/сек соответственно (в контрольной группе — $98,7 \pm 3,8$ %/сек; $P_{1,2} < 0,001$). Показатели гемограммы не выходили за пределы диапазона нормальных значений, соотношение лимфоциты/сегментоядерные нейтрофилы равнялось $0,49 \pm 0,03$ и $0,48 \pm 0,02$ соответственно, достоверно не отличаясь от контрольного значения ($0,53 \pm 0,03$; $P_{1,2} > 0,5$).

Количественные величины показателей клеточного звена иммунитета у больных 1 и 2 групп достоверно не отличались от средне-контрольных значений и составили: относительное число Т-лимфоцитов — $74,5 \pm 1,6$ % и $74,3 \pm 1,9$ % соответственно (в контроле — $74,6 \pm 2,77$ %; $P_{1,2} > 0,5$), относительное число Т-хелперов — $61,8 \pm 2,4$ % и $64,1 \pm 1,6$ % (в контроле — $65,9 \pm 0,87$ %; $P_{1,2} > 0,5$), относительное число Т-супрессоров — $7,3 \pm 1,5$ % и $6,1 \pm 1,3$ % (в контроле — $5,1 \pm 0,8$ %; $P_{1,2} > 0,5$). Количество ЦИК, отражающее как уровень антителопродукции, так и фагоцитарную активность мононуклеарных фагоцитов, у больных обеих групп было увеличенным и составило $102,3 \pm 5,7$ и $91,1 \pm 3,9$ у.е. соответственно, достоверно отличаясь от средне-контрольного значения ($32,9 \pm 1,64$ у.е.; $P_{1,2} < 0,001$). Полученные результаты позволяют говорить о выявленном у больных с малосимптомным течением туберкулеза иммунном дисбалансе, характеризующемся преобладанием активации гуморального иммунитета над клеточным.

Применение циклоферона способствовало развитию значимых изменений в содержании ПЯ-нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови, развивающихся в процессе лечения больных. Так, в группе больных, получавших циклоферон, после окончания курса лечения препаратом было зарегистрировано стойкое снижение относительного количества ПЯ-нейтрофилов до значения нижней границы диапазона нормы, что является свидетельством снижения активности специфического воспаления. В группе больных, не получавших циклоферон, после 4-х месяцев лечения было выявлено возрастание этого показателя с выходом за верхние пределы диапазона нормальных значений, что можно расценить как следствие рецидивирующего течения туберкулеза (рис. 1).

У больных, лечившихся циклофероном, была выявлена благоприятная динамика абсолютного и относительного количества лимфоцитов, которое резко возрастало в значительной степени сразу по окончании курса приема препарата за счет увеличения числа Т-лимфоцитов — до значений верхней границы нормы (рис. 2 и 3).

Аналогичной была динамика количества Т-лимфоцитов-хелперов, в то время как количество Т-супрессоров оставалось стабильным. В группе сравнения количество лимфоцитов, и в том числе Т-лимфоцитов, стабильно колебалось на уровне нижней границы нормы, оставаясь пониженным по отношению к средне-нормальному значению в течение всего срока стационарной терапии. В этой группе не было зарегистрировано и изменений в

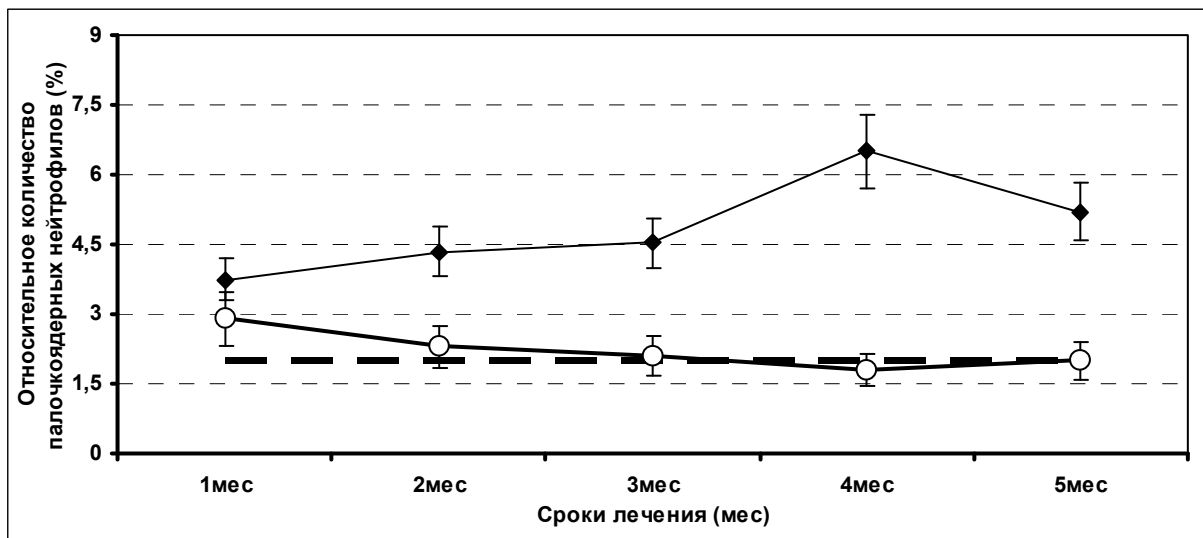


Рис. 1. Сравнительная динамика относительного количества палочкоядерных нейтрофилов у больных, получавших и не получавших циклоферон. Обозначения: 1 группа – линия с белым маркером, 2 группа – линия с черным маркером, контроль – прерывистая линия.

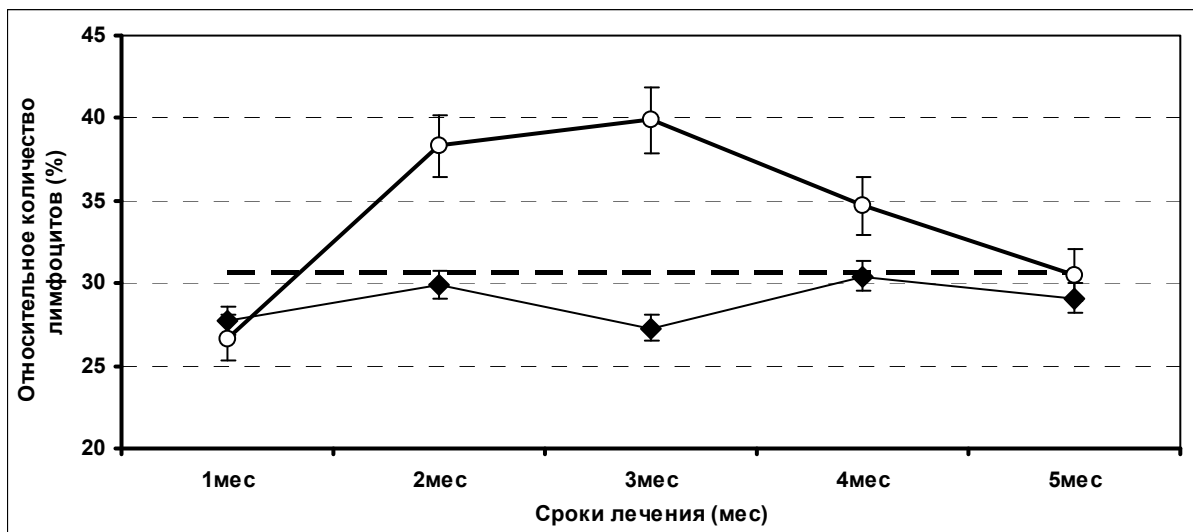


Рис. 2. Сравнительная динамика относительного количества лимфоцитов у больных, получавших и не получавших циклоферон. Обозначения: 1 группа – линия с белым маркером, 2 группа – линия с черным маркером, контроль – прерывистая линия.

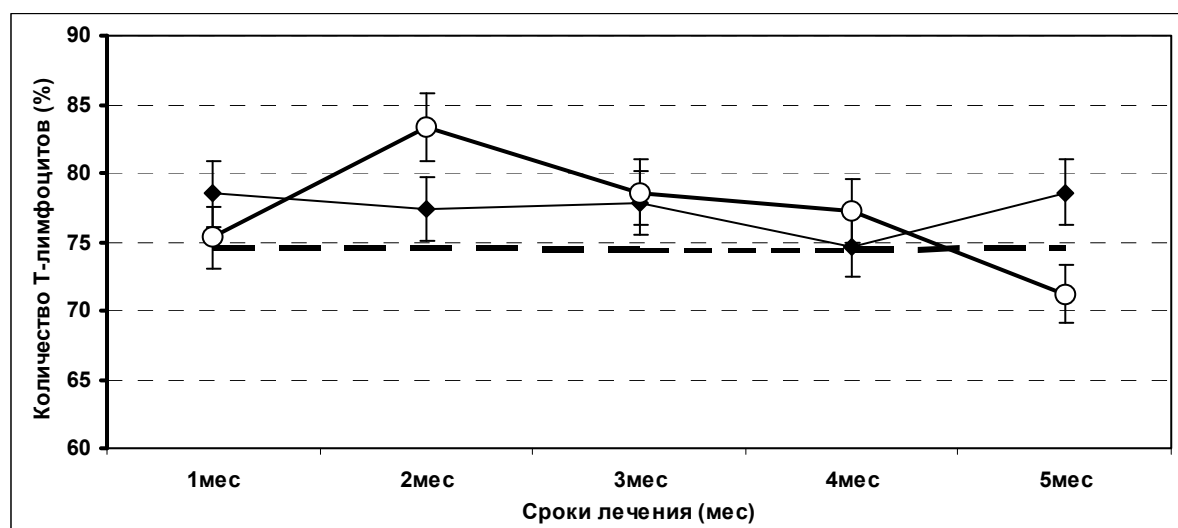


Рис. 3. Сравнительная динамика относительного количества Т-лимфоцитов у больных, получавших и не получавших циклоферон. Обозначения: 1 группа – линия с белым маркером, 2 группа – линия с черным маркером, контроль – прерывистая линия.

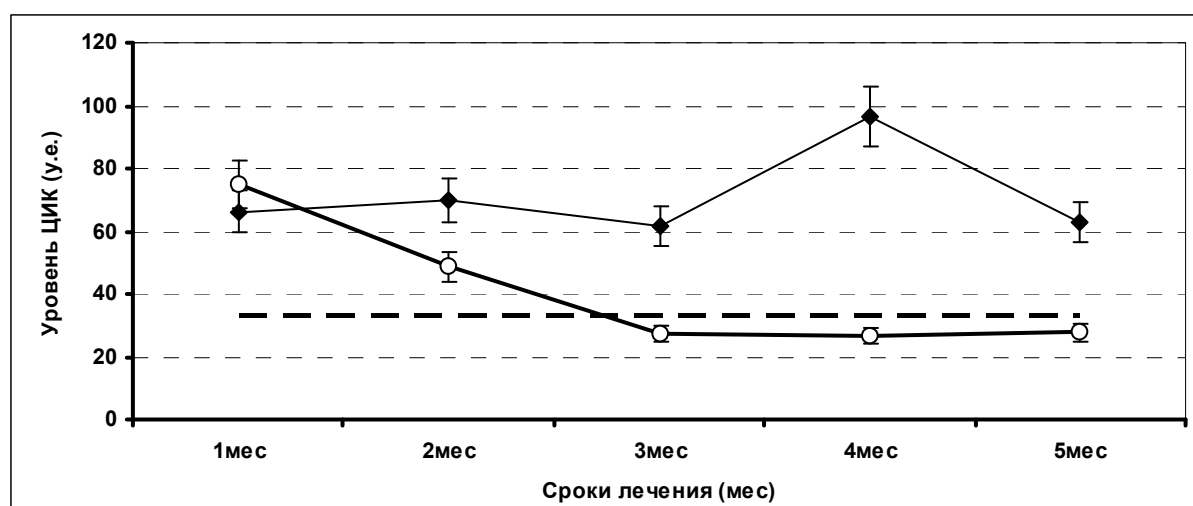


Рис. 4. Сравнительная динамика уровня ЦИК у больных, получавших и не получавших циклоферон. Обозначения: 1 группа – линия с белым маркером, 2 группа – линия с черным маркером, контроль – прерывистая линия.

количественном соотношении хелперной и супрессорной субпопуляций Т-лимфоцитов. Полученные результаты свидетельствуют об оптимизирующем влиянии циклоферона на клеточное звено иммунитета, являющееся основным механизмом противотуберкулезной защиты организма.

На благоприятный иммуномодулирующий эффект циклоферона указывали и различия в динамике уровня ЦИК в сравниваемых группах. У получавших циклоферон больных отмечалось быстрое выраженное уменьшение значений этого показателя, что свидетельствует, во-первых, об устранении дисбаланса в активации клеточного и гуморального иммунитета в виде снижения антителогенеза, а во-вторых – о повышении фагоцитарной активности макрофагов, отвечающих за элиминацию ЦИК из организма. У больных группы сравнения уровень ЦИК оставался повышенным в течение всего срока стационарной терапии (рис. 4).

В плане оценки состояния адаптационных систем организма особого внимания заслуживает представленная на рис. 5 сравнительная динамика относительного количества эозинофилов, которое у получавших циклоферон больных стабильно колебалось на уровне нижней границы нормальных значений, в то время как в группе сравнения имело тенденцию к резкому увеличению с выходом за верхнюю границу нормы на 2–3 месяцах терапии. Повышение числа эозинофилов является одним из проявлений относительной недостаточности глюкокортикоидных гормонов, которая, вероятно, имеет место у больных группы сравнения и отражает отсутствие стрессорной активации ГАС. Динамика числа эозинофилов, выявленная в основной группе, указывает на достаточно высокий уровень глюкокортикоидных гормонов, несмотря на их повышенную утилизацию в условиях текуще-

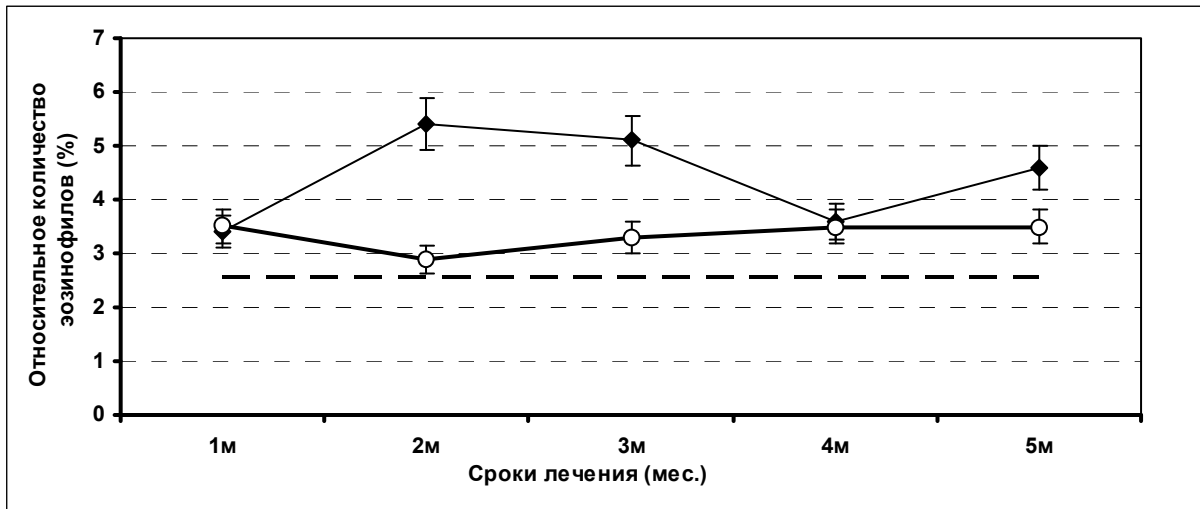


Рис. 5. Сравнительная динамика относительного количества эозинофилов у больных, получавших и не получавших циклоферон. Обозначения: 1 группа – линия с белым маркером, 2 группа – линия с черным маркером, контроль – прерывистая линия.

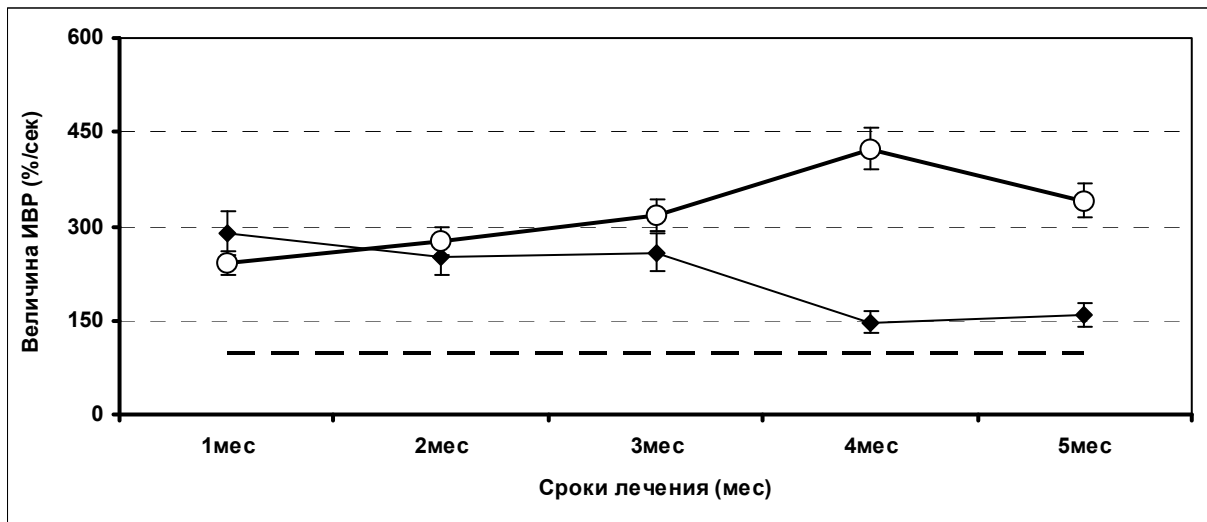


Рис. 6. Сравнительная динамика уровня ИВР у больных, получавших и не получавших циклоферон. Обозначения: 1 группа – линия с белым маркером, 2 группа – линия с черным маркером, контроль – прерывистая линия.

го специфического воспаления [2, 3, 4], что свидетельствует о повышении противовоспалительного потенциала организма циклофероном за счет активации глюкокортикоидной функции надпочечников.

Циклоферон увеличивает активность и симпатoadреналовой системы. Представленная на рис. 6 динамика показателя ИВР в сравниваемых группах демонстрирует сохранение повышенной активности симпатoadреналовой системы у больных, получавших циклоферон, и ее снижение у больных группы сравнения.

Таким образом, по результатам проведенного исследования, циклоферон увеличивает активность глюкокортикоидной функции коры надпочечников и симпатoadреналовой системы, что способствует возрастанию адаптационных возможностей и противовоспалительного потенциала организма.

Результаты лечения туберкулеза легких оценивались по стандартным фтизиатрическим показателям. При использовании в комплексном лечении циклоферона прекращение бактериовыделения было достигнуто у $91,7 \pm 5,1$ % больных (в группе сравнения – у $81,5 \pm 7,3$ %; $P > 0,5$), закрытие полостей распада – у $66,7 \pm 8,6$ % больных (в группе сравнения – $32,3 \pm 8,5$ %; $P < 0,05$).

На основании полученных результатов можно сделать заключение о том, что использование иммуномодулятора циклоферона в лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с малосимптомным течением активирует симпатoadреналовую систему и секрецию глюкокортикоидных гормонов, клеточное звено иммунитета, фагоцитарную функцию макрофагов, увеличивает противовоспалительный потенциал организма, что способствует повышению эффективности терапии больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Л.С. Закономерности развития и пути коррекции воспалительного процесса при стрессе и активации стресс-лимитирующих систем организма: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. – Иркутск, 1995. – 31 с.
2. Гурьева И.Г. Типы течения туберкулеза как проявление различных адаптационных реакций организма / И.Г. Гурьева, С.Е. Наровлянская, В.П. Новоселова // Пробл. туберкулеза. – 1988. – № 7. – С. 17–21.
3. Романцов М.Г. Характеристика циклоферона, иммуномодулятора с полифункциональной активностью / М.Г. Романцов, А.Л. Коваленко // Циклоферон в клинической пульмонологии: Посobie для врачей. – СПб.: «Тактик-Студио», 2005. – С. 9–14.
4. Система интерлейкинов и активность энергетических ферментов лимфоцитов у впервые выявленных больных туберкулезом легких / В.Ю. Мишин, А.С. Павлюк, Н.В. Заречнова, Т.Ю. Ульянова и др. // Пробл. туберкулеза. – 1988. – № 6. – С. 55–59.