

## Оценка эффективности амиксина в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания

ФГУ Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Росздрава

R.G.Kovaleva, M.N.Kondakova, T.I.Vinogradova, L.A.Skvortsova, B.E.Knoring, I.Ya.Sakharova

## Evaluation of Amixin efficacy in lung tuberculosis

### Summary

The current epidemiologic setting for tuberculosis is characterized by increasing number of extended, destructive and drug-resistant forms and, on the other hand, by decreased human immune reactivity and reduced bactericidal activity of human macrophages. According to our results, imbalance between HCT-test results and IFN- $\gamma$  was the most prominent in patients with severe intoxication, MBT-positive patients, in those with multisegmental injury and / or exudative type of tissue response. Amixin is a synthetic interferon inducer. Its use reliably increased efficacy of treatment in newly diagnosed patients with infiltrative lung tuberculosis and improved their immune status.

### Резюме

Современная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу характеризуется ростом распространенных, деструктивных, лекарственно устойчивых форм заболевания на фоне снижения иммунологической реактивности организма, снижения бактерицидной способности макрофагов. Наиболее выражен дисбаланс показателей НСТ-теста и IFN- $\gamma$  у больных с выраженным интоксикационным синдромом, бактериовыделителей при полисегментарной распространенности процесса и при экссудативном типе тканевой реакции. Обосновано использование амиксина — синтетического индуктора интерферона, что позволило достоверно повысить эффективность проводимой терапии больным с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, параллельно оптимизируя показатели иммунологического статуса у больных.

Особенностью эпидемиологической ситуации по туберкулезу легких в современных условиях является рост числа распространенных, деструктивных форм. Наиболее динамичная среди них — инфильтративная. Для этой формы характерно быстрое возникновение деструкции легочной ткани с последующим бактериовыделением, что и объясняет эпидемиологическую опасность данной категории больных [1]. Именно эффективность терапии впервые выявленных пациентов, в том числе с инфильтративным туберкулезом легких, будет определять формирование бациллярного ядра в ближайшие годы и, соответственно, эпидемиологическую ситуацию в РФ.

Одной из неустраняемых причин терапевтических неудач по праву считается лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ), широкое распространение и продолжающийся рост которой отмечается повсеместно [2–4]. С целью повышения эффективности терапии возможным и необходимым является использование патогенетических средств [5–8]. Достижения иммунологии и фармакологии позволили внедрить в практику современные селективные иммунокорректоры. Немаловажными оказываются методы введения иммуноактивных препаратов, их переносимость, а также возможность их применения как в условиях клиники, так и дневных стационарах.

К группе иммуностимулирующих средств, которые наиболее полно отвечают всем этим требованиям, отно-

сится и амиксин — синтетический индуктор интерферона. На современном этапе развития науки установлено, что IFN- $\gamma$  является ключевым регулятором бактерицидности макрофагов. Бактерицидный потенциал клеток, реализуемый в том числе и посредством кислород-зависимого киллинга, одного из основных путей фагоцитоза, оценивается с помощью теста с нитросиним тетразолием (НСТ-тест).

Цель исследования: изучение активности НСТ-теста и IFN- $\gamma$  у больных инфильтративным туберкулезом легких, а также возможности иммунокоррекции путем включения в комплексную терапию амиксина.

Под наблюдением находились 90 пациентов с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, в том числе с деструкцией легочной ткани — 52 человека (57,5 %), бактериовыделением — 40 человек (44,5 %). Согласно поставленной цели исследования сформированы 2 группы больных. Основная, 1-я, группа состояла из 50 пациентов, в комплексную терапию которых включали индуктор интерферона амиксин (курсовая доза 2,5 г в течение 36 дней: первые 2 дня по 0,25 г, затем — по 0,125 г через 48 ч). Контрольную, 2-ю, группу составили 40 больных, получавших только противотуберкулезные средства. Обсуждаемые группы репрезентативны как по клинической картине заболевания, так и по режимам проводимой химиотерапии. Клиническая эффективность использования амиксина оценива-

лась по общепринятым критериям (сроки купирования интоксикации, абациллирования, закрытия полостей распада).

Количественное определение в сыворотке крови свободного IFN- $\gamma$  проводилось методом иммуноферментного анализа на мультискане фирмы *Labomed* (Финляндия) с набором фирмы *Human* (Германия). Бактерицидную способность циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов определяли в НСТ-тесте, отражающим кислород-зависимый метаболизм клеток.

Показатель спонтанного НСТ-теста, выявляющий интактные (покоящиеся, неактивированные) клетки и позволяющий оценить уровень базального окислительного метаболизма, регистрировали до лечения у 65 больных. У 55,4 % (36 человек) пациентов спонтанный НСТ-тест оказался выше значимого уровня ( $N = 20-168$  у. е.), со средним значением  $412,3 \pm 21,7$  у. е., у 44,6 % пациентов (29 человек) — в пределах нормы ( $101,1 \pm 31,8$  у. е.).

Стимулированный НСТ-тест, характеризующий функциональные (резервные) возможности фагоцитирующих клеток, установлен ниже нормы ( $N = 204-354$  у. е.) более чем у половины (51,4 %) пациентов со средним значением показателя  $129,1 \pm 6,85$  у. е., у 20,9 % пациентов (14 человек) — выше нормы ( $468,2 \pm 23,4$  у. е.). Референтные значения индуциро-

ванного НСТ-теста выявлены у 27,7 % (17 человек) больных и составили  $252,3 \pm 21,6$  у. е.

Наиболее клинически значимым является индекс стимуляции, представляющий собой отношение стимулированного НСТ-теста к спонтанному ( $N = 1,2-2,5$  у. е.). В нашем исследовании в 62,9 % случаев величина этого показателя оказалась ниже диагностического уровня ( $0,83 \pm 0,03$  у. е.) у остальных 37,1 % случаев — сохранялась в пределах нормы  $1,78 \pm 0,06$  у. е.

У пациентов с выраженной интоксикацией базальный уровень кислород-зависимого метаболизма определялся в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) выше, чем у больных с умеренно-выраженной интоксикацией ( $260,6 \pm 15,2$  у. е. против  $169,3 \pm 13,3$  у. е.; табл. 1). Кроме того, при экссудативном и казеозно-некротическом типе воспаления спонтанная активность фагоцитирующих клеток составила  $243,7 \pm 12,6$  у. е., что достоверно превышает показатели этого теста при продуктивном типе воспаления ( $198,3 \pm 16,5$  у. е.,  $p < 0,05$ ).

Одновременно у больных с экссудативным типом воспаления значение индуцированного НСТ-теста было достоверно выше, чем у пациентов с продуктивным типом тканевой реакции ( $222,9 \pm 239,36$  у. е. против  $134,5 \pm 19,9$  у. е.,  $p < 0,05$ ).

Существенное повышение спонтанной активности НСТ-теста до максимальных величин ( $833,5$  у. е.)

**Таблица 1**  
**Динамика НСТ-теста в процессе лечения**

| Клинические проявления          |                        | Спонтанный ( $N = 20-168$ у. е.) |                  | Индуцированный ( $N = 204-354$ у. е.) |                       | Индекс ( $N = 1,2-2,5$ у. е.) |                      |
|---------------------------------|------------------------|----------------------------------|------------------|---------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|----------------------|
|                                 |                        | до                               | после            | до                                    | после                 | до                            | после                |
| Основная группа ( $n = 39$ )    |                        |                                  |                  |                                       |                       |                               |                      |
| Интоксикации симптом            | незначительный         | $273,8 \pm 15,3$                 | $121,8 \pm 13,6$ | $197,9 \pm 15,8$                      | $266,2^{**} \pm 16,4$ | $1,17 \pm 0,04$               | $1,6 \pm 0,01$       |
|                                 | умеренный              | $169,3 \pm 13,3$                 | $161,3 \pm 4,8$  | $211,3 \pm 16,1$                      | $225,8 \pm 15,9$      | $1,17 \pm 0,02$               | $1,3 \pm 0,02$       |
|                                 | выраженный             | $260,6^{*} \pm 15,2$             | $147,1 \pm 15,1$ | $211,9 \pm 16,3$                      | $261,9^{**} \pm 16,7$ | $0,8 \pm 0,01$                | $1,1 \pm 0,02$       |
| Тип тканевой реакции            | экссудативный          | $246,5 \pm 16,5$                 | $142,5 \pm 13,8$ | $222,9 \pm 23,9$                      | $263,9^{**} \pm 16,1$ | $1,13 \pm 0,06$               | $1,5 \pm 0,05$       |
|                                 | казеозно-некротический |                                  |                  |                                       |                       |                               |                      |
|                                 | продуктивный           | $198,3 \pm 16,5$                 | $99,3 \pm 13,5$  | $134,5 \pm 19,9$                      | $201,9^{*} \pm 16,8$  | $1,17 \pm 0,04$               | $1,9 \pm 0,03$       |
| Распространение                 | 1-2 сегмента           | $292,8 \pm 16,1$                 | $122,2 \pm 15,4$ | $215,8 \pm 13,5$                      | $225,6 \pm 23,9$      | $1,13 \pm 0,02$               | $1,6 \pm 0,08$       |
|                                 | лобиты                 | $213,6 \pm 24,7$                 | $145,6 \pm 22,8$ | $210,5 \pm 15,8$                      | $188,9 \pm 15,4$      | $0,95 \pm 0,02$               | $1,06 \pm 0,05$      |
|                                 | полисегментное         | $251,0 \pm 15,6$                 | $154,4 \pm 13,6$ | $201,6 \pm 15,2$                      | $294,2 \pm 16,4$      | $1,15 \pm 0,06$               | $1,6 \pm 0,04$       |
| Бактерио-выделители             | МБТ (+)                | $294,3 \pm 17,1$                 | $102,0 \pm 22,6$ | $200,9 \pm 15,4$                      | $248,8 \pm 22,8$      | $1,09 \pm 0,03$               | $1,84^{**} \pm 0,06$ |
|                                 | МБТ (-)                | $248,2 \pm 15,7$                 | $144,9 \pm 12,3$ | $198,4 \pm 16,5$                      | $264,9 \pm 16,4$      | $1,05 \pm 0,07$               | $1,4 \pm 0,03$       |
| Контрольная группа ( $n = 26$ ) |                        |                                  |                  |                                       |                       |                               |                      |
| Интоксикации симптом            | незначительный         | $265,9 \pm 16,7$                 | $248,8 \pm 14,2$ | $179,8 \pm 24,7$                      | $150,8 \pm 16,1$      | $1,16 \pm 0,06$               | $1,1,2 \pm 0,05$     |
|                                 | умеренный              | $158,4 \pm 15,7$                 | $217,1 \pm 15,4$ | $228,6 \pm 15,9$                      | $208,2 \pm 16,5$      | $1,14 \pm 0,05$               | $1,14 \pm 0,1$       |
|                                 | выраженный             | $264,1 \pm 15,3$                 | $239,2 \pm 16,3$ | $198,2 \pm 15,8$                      | $111,2 \pm 16,2$      | $1,04 \pm 0,03$               | $1,01 \pm 0,08$      |
| Тип тканевой реакции            | экссудативный          |                                  |                  |                                       |                       |                               |                      |
|                                 | казеозно-некротический | $251,5 \pm 17,1$                 | $287,3 \pm 15,8$ | $221,8 \pm 15,1$                      | $132,5 \pm 15,8$      | $1,16 \pm 0,02$               | $1,2 \pm 0,09$       |
|                                 | продуктивный           | $217,6 \pm 15,4$                 | $229,1 \pm 16,1$ | $163,2 \pm 15,6$                      | $206,5 \pm 16,2$      | $1,15 \pm 0,03$               | $1,01 \pm 0,08$      |
| Распространение                 | 1-2 сегмента           | $278,3 \pm 24,9$                 | $292,1 \pm 17,5$ | $196,9 \pm 16,8$                      | $185,8 \pm 15,4$      | $0,98 \pm 0,06$               | $1,03 \pm 0,05$      |
|                                 | лобиты                 | $225,5 \pm 16,1$                 | $311,0 \pm 16,9$ | $223,5 \pm 16,3$                      | $191,5 \pm 16,6$      | $0,94 \pm 0,05$               | $0,94 \pm 0,06$      |
|                                 | полисегментное         | $234,7 \pm 25,8$                 | $292,5 \pm 17,1$ | $209,4 \pm 15,8$                      | $213,2 \pm 15,7$      | $1,05 \pm 0,04$               | $0,94 \pm 0,07$      |
| Бактерио-выделители             | МБТ (+)                | $289,0 \pm 16,9$                 | $328,3 \pm 17,8$ | $213,2 \pm 16,1$                      | $182,4 \pm 16,3$      | $1,18 \pm 0,08$               | $1,3 \pm 0,09$       |
|                                 | МБТ (-)                | $245,6 \pm 25,9$                 | $274,6 \pm 16,4$ | $225,7 \pm 16,6$                      | $237,8 \pm 16,1$      | $1,07 \pm 0,1$                | $1,03 \pm 0,09$      |

Примечание: \* —  $p < 0,05$  достоверность различия показателей внутри группы; \*\* —  $p < 0,05$  достоверность различия показателей между группами.

на фоне достоверного угнетения функциональной готовности фагоцитирующих клеток со средним уровнем  $200,9 \pm 15,4$  у. е. выявлено среди бактериовыделителей, о чем свидетельствовали показатели индекса стимуляции —  $1,09 \pm 0,03$  у. е. ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, исходно у больных инфильтративным туберкулезом легких более чем в половине случаев отмечено повышение спонтанного НСТ-теста на фоне снижения индуцированного НСТ-теста и индекса стимуляции, что говорит о частичном истощении бактерицидного потенциала нейтрофильных гранулоцитов. Наиболее выражены эти изменения у пациентов с симптомами интоксикации, с экссудативным и казеозно-некротическим типом воспаления и бактериовыделением. Однако высокий уровень спонтанного НСТ-теста с одновременным снижением активности стимулированного теста свидетельствуют о резервных возможностях фагоцитарного звена у больных инфильтративным туберкулезом легких. Полученные результаты согласуются с литературными данными и подтверждают целесообразность включения в комплексную терапию иммуноактивных препаратов.

До начала терапии показатели НСТ-теста по группам достоверно не различались.

В процессе лечения амиксином у трети больных произошло снижение базального уровня кислород-зависимого метаболизма до  $152,0 \pm 12,6$  у. е. против  $235,3 \pm 9,6$  у. е. ( $p < 0,05$ ); у 15 пациентов (37,5 %) этот показатель оставался в пределах нормы —  $148,6 \pm 11,3$  у. е.; у 9 человек (22,5 %) — параметры спонтанного НСТ-теста увеличились до  $218,5 \pm 16,5$  у. е. В контрольной группе у 33,4 % пациентов базальный уровень не превышал норму, у 66,6 % — повысился до  $272,6 \pm 15,3$  у. е. против  $231,06 \pm 12,6$  у. е.

Как видно из табл. 1, наиболее выраженное снижение в основной группе определялось у бактериовыделителей —  $102,0 \pm 22,6$  у. е. (при  $294,3 \pm 17,1$  у. е. до лечения); у больных с экссудативным и продуктивным типом воспаления — соответственно,  $142,5 \pm 13,8$  у. е. (при  $243,7 \pm 16,5$  у. е. исходно) и  $99,3 \pm$

$13,5$  у. е. (при  $198,3 \pm 13,5$  исходно) на фоне клинико-рентгенологического улучшения.

Функциональная готовность нейтрофилов к осуществлению кислород-зависимого киллинга существенно нарастала в основной группе у половины больных против 33,5 % в контроле ( $p < 0,05$ ). Коэффициент стимуляции после применения амиксина повысился у 15 % пациентов против 6,6 % — в контроле ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, параллельно с клинико-рентгенологическим улучшением течения специфического процесса отмечается снижение спонтанного и повышение индуцированного НСТ-теста и индекса стимуляции. Эти позитивные динамические изменения наиболее выражены в основной группе больных.

В качестве ключевого иммунологического маркера эффективности применения амиксина в комплексной терапии туберкулеза легких исследован IFN- $\gamma$  (табл. 2). У всех пациентов до начала лечения отмечался пониженный уровень IFN- $\gamma$  ( $N \leq 5$  пг / мл). Наиболее низкое содержание IFN- $\gamma$  имели больные с выраженным симптомом интоксикации ( $2,26 \pm 0,42$  пг / мл), экссудативным и казеозно-некротическим типом тканевой реакции ( $2,06 \pm 0,2$  пг / мл). У бактериовыделителей уровень IFN- $\gamma$  выявлен ниже в полтора раза, чем у пациентов, не выделяющих МБТ: соответственно,  $2,24 \pm 0,7$  пг / мл против  $3,25 \pm 1,4$  пг / мл. До лечения концентрация IFN- $\gamma$  в сыворотке крови существенно не отличалась в основной и контрольной группах ( $3,24 \pm 0,4$  пг / мл и  $3,52 \pm 1,1$  пг / мл, соответственно).

Таким образом, наиболее низкий уровень продукции IFN- $\gamma$  зарегистрирован при более тяжелой форме заболевания, что вероятно, свидетельствует о большей степени повреждения иммунокомпетентных клеток у этих больных. Подавление способности клеток к синтезу IFN- $\gamma$  снижает степень противотуберкулезной защиты, что ведет к более тяжелому течению болезни и к неблагоприятному исходу.

В процессе лечения содержание IFN- $\gamma$  в сыворотке крови пациентов, которые получали амиксин,

**Таблица 2**  
**Динамика уровня IFN -  $\gamma$  у исследуемых больных через 1,5 мес. лечения ( $n = 40$ ) ( $M \pm m$ )**

|                          | Клинические проявления   |                |                     |                      |               |                    |                   |                    |                |
|--------------------------|--------------------------|----------------|---------------------|----------------------|---------------|--------------------|-------------------|--------------------|----------------|
|                          | интоксикационный синдром |                |                     | тип тканевой реакции |               | распространенность |                   | бактериовыделение  |                |
|                          | незнач.                  | умерен.        | выраж.              | экссуд+каз-некрот.   | продуктивный  | 1–2 сегм           | полисегм + лобиты | МБТ (+)            | МБТ (–)        |
| Основная ( $n = 20$ )    |                          |                |                     |                      |               |                    |                   |                    |                |
| До лечения               | $4,78^* \pm 0,3$         | $2,53 \pm 1,3$ | $2,26 \pm 0,42$     | $2,06 \pm 0,2$       | $2,7 \pm 0,2$ | $2,6 \pm 0,5$      | $2,8 \pm 0,3$     | $2,24 \pm 0,7$     | $3,25 \pm 1,4$ |
| После курса амиксина     | $5,7 \pm 0,4$            | $4,8 \pm 1,1$  | $6,9^{**} \pm 0,74$ | $6,9 \pm 0,4$        | $6,2 \pm 0,4$ | $6,2 \pm 0,8$      | $6,9 \pm 1,2$     | $7,2^{**} \pm 0,5$ | $5,9 \pm 0,5$  |
| Контрольная ( $n = 20$ ) |                          |                |                     |                      |               |                    |                   |                    |                |
| До лечения               | $4,85 \pm 1,5$           | $4,2 \pm 1,6$  | $2,4 \pm 0,9$       | $2,8 \pm 0,1$        | $3,6 \pm 0,9$ | $3,4 \pm 1,15$     | $3,7 \pm 1,7$     | $2,9 \pm 1,4$      | $3,86 \pm 1,3$ |
| Через 1,5 мес. лечения   | $4,8 \pm 0,5$            | $4,6 \pm 0,4$  | $3,7 \pm 0,6$       | $5,0 \pm 0,7$        | $5,1 \pm 0,3$ | $4,7 \pm 0,5$      | $5,3 \pm 0,1$     | $3,5 \pm 0,6$      | $5,1 \pm 0,3$  |

Примечание: \* – достоверность различия ( $p < 0,05$ ) внутри группы; \*\* – достоверность различия ( $p < 0,05$ ) между группами.

повысилось. Следует отметить существенное повышение уровня IFN- $\gamma$  у больных с бактериовыделением и экссудативным типом тканевой реакции ( $7,2 \pm 0,5$  пг / мл против  $2,24 \pm 0,7$  пг / мл и  $6,9 \pm 0,4$  пг / мл против  $2,06 \pm 0,2$  пг / мл). В контрольной группе после 1,5-месячного курса лечения продукция IFN- $\gamma$  практически не претерпела изменений и определялась со средним значением  $4,6 \pm 0,4$  у. е. (исходно  $3,52 \pm 1,1$  пг / мл).

## Выводы

1. Установлена взаимосвязь клинического течения инфильтративного туберкулеза легких и уровня НСТ-теста и IFN- $\gamma$ . Наиболее значимый дисбаланс этих показателей определяется у пациентов с выраженными симптомами интоксикации, экссудативным и казеозно-некротическим типом воспаления и бактериовыделением.

2. Включение в комплексное лечение инфильтративного туберкулеза легких амиксина позволяет осуществить иммунокоррекцию и повысить эффективность проводимых терапевтических мероприятий.

## Литература

1. Иванова Л.А. Современные методы коррекции этиопатогенетической терапии деструктивных форм туберкулеза легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 1995.
2. Иванова Л.А. Пробл. туб. 2003; 5: 14–16.
3. Краснов В.А. Пробл. туб. 2003; 2: 27–31.
4. Мишин В.А. Пробл. туб. 2002; 12: 18–19.
5. Мишин В.А. Пробл. туб. 2004; 8: 7–10.
6. Марьяндышев А.О. и др. Пробл. туб. 2005; 5: 19–22.
7. Нечаева О.Б. Пробл. туб. 2002; 9: 8–11.
8. Шилова М.В. Пробл. туб. 2005; 6: 3–10.

Поступила 28.06.06  
© Коллектив авторов, 2006  
**УДК 616.2-002.5-085.33**