

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.24-002.5-085.2

*Е.В.Старостенко, Р.П.Селицкая, А.М.Салпагаров, А.С.Иванова, Ю.Ю.Пономарева,
Р.Е.Береснева, О.Н.Суменкова, О.А.Косарева*

ОБОСНОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

ММА им. И.М.Сеченова, НИИ фтизиопульмонологии, ГНЦ-институт иммунологии МЗ РФ, Москва

A GROUND FOR DIFFERENTIATED APPLICATION OF NON-SPECIFIC PATHOGENETIC DRUGS
IN THE MANAGEMENT OF LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS

*E.V.Starostenko, R.P.Selitskaya, A.M.Salpagarov, A.S.Ivanova, Yu.Yu.Ponomaryova,
R.E.Beresneva, O.N.Sumenkova, O.A.Kosareva*

Summary

A significance of the status of macroorganism adaptive systems in the evaluation of lung tuberculosis peculiarities was confirmed by the investigation of lipid peroxidation process (LP) in this disease. Results of observation of 46 patients revealed a precise relationship between a therapy efficacy and LP activity. This fact allowed to consider MDA (that is a LP final product) level as a test for prognosis of a tuberculosis course and determination of the persons needing the poor tuberculosis course to be corrected. The results were confirmed by an assessment of gene products expression regarding the region responsible to anti-tuberculosis immunity itself and its intensity. Based on this information the immunological reactivity of tuberculosis patients was studied to estimate a prior correcting therapy. The complex treatment of 56 tuberculosis patients involved antioxidants, new immunocorrector Polyoxidony itself and its combination with lidase. The clinical and laboratory correlation found a clear differentiation of the relationship between those drugs' clinical effectiveness and immune system restoration. This fact substantiated recommendations for the drugs' differentiated application depending on peculiarities of lung tissue reaction and tuberculosis form and severity.

Резюме

Положение о значимости состояния адаптационных систем макроорганизма в оценке особенностей проявления туберкулеза легких подтверждено изучением процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при этом заболевании. Результаты наблюдения за 46 пациентами свидетельствовали о четкой взаимосвязи эффективности лечения с интенсивностью процессов ПОЛ, что позволило рассматривать уровень МДА (конечный продукт процессов ПОЛ) в качестве теста для прогноза характера течения туберкулеза, выявления лиц, нуждающихся в коррекции неблагоприятного типа течения заболевания. Эти результаты подтверждены оценкой экспрессии продуктов генотипа области, ответственной за восприимчивость к туберкулезу и степень иммунной защиты. На основании этой информации изучена иммунологическая реактивность больных туберкулезом для выявления приоритета корректирующей терапии. В клинике использовались в комплексном лечении 56 больных туберкулезом легких антиоксиданты, новый иммунокорректор полиоксидоний и комплекс лидазы с полиоксидонием. Проведенные клинко-лабораторные сопоставления выявили четкую дифференциацию взаимозависимости клинической эффективности изучаемых препаратов и восстановления системы иммунной защиты. Это обосновало рекомендации для их дифференцированного применения в зависимости от особенностей тканевых реакций в легочной ткани и формы туберкулеза легких, а также тяжести течения заболевания (Т-активин).

Эксперты ВОЗ, анализирующие современную обстановку по туберкулезу, характеризуют туберкулезную инфекцию как серьезную медицинскую проблему во всем мире, обусловленную, с нашей точки зрения, не

только увеличением числа впервые выявленных больных деструктивными бациллярными формами, но и тяжестью проявления заболевания (казеозная пневмония, цилиарный диссеминированный процесс, поражение ЦНС). Эти сведения, а также наблюдаемый клиницистами феномен отсутствия терапевтического эффекта в случаях легочного туберкулеза с проявлением "неуправляемого" компонента воспаления в условиях, казалось бы, адекватной своевременно начатой химиотерапии являются подтверждением значимости состояния адаптационных систем микроорганизма.

При этом в первую очередь принимаются во внимание сведения о том, что в случаях различных патологических воздействий реализуется длительная активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), проявляющаяся накоплением гидроперекисей, повреждающих клеточные мембраны. Факты свидетельствуют, что через активацию процессов ПОЛ реализуется роль стресс-синдрома в этиологии ряда заболеваний [1]. При туберкулезе это, по всей вероятности, приводит к трансформации инфицированности в заболевание и интенсификации его проявления. Таким образом, цепь "событий" **стресс $\Rightarrow$ активация процессов ПОЛ $\Rightarrow$ повреждение** составляет общее звено патогенеза заболевания. На основании этого нами было высказано предположение о том, что показатели ПОЛ (его конечный продукт — малоновый диальдегид — МДА) могут быть индикатором, имеющим практическое значение для прогнозирования особенностей течения и исходов диагностированного заболевания. Последнее обстоятельство крайне важно, так как этим обосновывается выбор оптимальной этиопатогенетической терапии.

Для уточнения высказанных положений проведено наблюдение за 46 пациентами, страдающими впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. Из них женщин и мужчин было соответственно 20 и 26 человек в возрасте от 24 до 56 лет. Больным проводилась комплексная терапия с использованием антиоксидантов (АО) в соответствии с методическими рекомендациями [2].

В результате были выявлены различия в эффективности их лечения. Так, у 22 человек (1-я группа) по сравнению с 24 наблюдениями (2-я группа) отмечена более выраженная положительная динамика как по показателям частоты и сроков прекращения бактериовыделения, так и заживления полостей распада, соответственно бактериовыделение прекращалось у 100 и $90,2 \pm 2,4\%$, $p < 0,05$ в сроки $3,1 \pm 2,11$ и $3,8 \pm 4,3$ мес., $p < 0,05$; полости распада заживали значительно чаще у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й ($81,8 \pm 3,2$ и $52,4 \pm 2,6\%$, $p < 0,01$) и в более короткие сроки ($3,5 \pm 4,2$ и $7,0 \pm 4,8$ мес., $p < 0,01$).

При исследовании у больных этих двух групп показателя интенсивности процессов ПОЛ обнаружено различие уровня МДА в эритроцитах и сыворотке крови. В этих наблюдениях определялся четкий па-

раллелизм между соотношением уровня МДА в эритроцитах и плазме крови (К) и эффективностью терапии. Так, у больных 1-й группы коэффициент МДА в эритроцитах и сыворотке крови составлял $5,94 \pm 0,29$, 2-й группы — $4,66 \pm 0,14$, $p < 0,01$.

Эти данные свидетельствуют об установлении четкой взаимосвязи между эффективностью лечения и показателем интенсивности процессов ПОЛ, что позволяет рассматривать соотношение уровня МДА в эритроцитах и сыворотке крови в качестве теста, с помощью которого возможно прогнозировать характер течения туберкулеза и выявлять пациентов, нуждающихся в терапии, корригирующей неблагоприятный тип заболевания.

Полученные результаты убедительно подтверждают оценку экспрессии продуктов генотипа (область, ответственная за восприимчивость к туберкулезу и степень иммунной защиты). Исследован уровень Ia-экспрессирующих клеточных элементов, который составил при первичном исследовании у больных 1-й и 2-й групп, соответственно $25,8 \pm 10\%$ и $23,6 \pm 8,4\%$ при норме $16,3 \pm 1,0\%$. В результате проведенной терапии у лиц 1-й группы отмечен подъем уровня Ia-клеток до $33,6 \pm 8,0\%$; у пациентов 2-й группы не отмечено увеличение этого показателя — уровень Ia-клеток составил $22,0 \pm 7,2\%$. Полученная информация свидетельствует о четкой взаимосвязи эффективности терапии больных туберкулезом легких не только с интенсивностью процессов ПОЛ, но и с показателем восприимчивости к туберкулезу.

С нашей точки зрения, этот феномен объясняется взаимосвязью нормализации состояния клеточных мембран (снижение интенсивности процессов ПОЛ) с восстановлением продуцирующих свойств DR-локуса HLA-системы, в которой локализуется ген иммунологической реактивности.

Полученная информация обосновала необходимость изучения иммунологической реактивности больных туберкулезом для выяснения иммунокорригирующих свойств АО.

Известно, что используемые лекарственные средства в той или иной степени влияют на функциональную активность клеточных элементов, в том числе и на иммунокомпетентные клетки [4].

Более перспективным направлением в настоящее время считается изыскание лекарственных форм, обладающих АО и иммунокорригирующими свойствами.

Наблюдение проведено за 56 пациентами, страдающими в 41 случаях инфильтративной и в 15 — фиброзно-кавернозной формой туберкулеза легких.

В 26 случаях осуществлялась комплексная терапия двумя противотуберкулезными препаратами. В 21 наблюдении на фоне противотуберкулезных препаратов использовались два известных антиоксиданта [3,6]. В комплексную терапию 20 больным включался полиоксидоний (ПО) и 15 — комплекс лидазы с ПО (ЛПО или лонгидаза). Учитывая опыт приме-

нения лидазы в сочетании с АО [5], последний препарат (ЛПО) использовался в случаях инфильтративного туберкулеза с преимущественно продуктивными тканевыми реакциями.

Оценка эффективности терапии проводилась по показателям сроков ликвидации явлений интоксикации, частоты и сроков прекращения бактериовыделения и заживления полостей распада, а также частоты формирования выраженных изменений в легочной ткани при сопоставлении с динамикой восстановления системы иммунной защиты.

В случаях применения ПО, ЛПО и АО ликвидация явлений интоксикации отмечена в одинаковые сроки, которые составили в среднем $3,0 \pm 0,24$ нед.

По показателям прекращения бактериовыделения в этих группах отмечена равная его частота (100%) при использовании ПО и ЛПО, при том, что в группе с АО он составил 94% ($p > 0,05$). Наименьшие сроки негативации мокроты ($1,5 \pm 0,15$ мес.) отмечены при использовании ПО ($p < 0,05$). В то же время у лиц, получавших ЛПО и АО, негативация мокроты наступала в равные сроки, соответственно через $2,0 \pm 0,2$ мес. и $2,1 \pm 0,9$ мес. ($p > 0,05$) от начала терапии. Несколько иная информация получена при оценке частоты и сроков заживления полостей распада. Так, применение ПО и АО способствовало ликвидации деструкции с равной частотой (100% и 94%) в несколько сокращенные сроки при использовании ПО ($3,0 \pm 0,45$ и $3,4 \pm 0,75$ мес., $p > 0,05$).

При оценке этих показателей в случаях проведения курса лонгидазы отмечена уменьшенная частота ликвидации полостей ($66,6 \pm 3,4\%$) в удлиненные сроки ($4,0 \pm 0,25$ мес.), по сравнению с таковыми при использовании ПО и АО. Это обстоятельство можно объяснить сложностью воздействия на фокусы типа туберкулем, а также выходом микобактерий из них при фрагментации под влиянием лонгидазы. Высказанное положение подтверждается полученными сведениями о том, что применение лонгидазы способствовало значительному рассасыванию элементов продуктивного воспаления, при этом в легочной ткани заживление происходило с минимальными функциональными потерями (не формировались выраженные изменения).

Применение ПО способствовало формированию выраженных изменений в легочной ткани в равной степени с АО, соответственно в $5,7 \pm 2,8$ и $5,6 \pm 2,23\%$ случаев ($p > 0,05$).

Следовательно, на основании анализа клинических данных можно сделать заключение о целесообразности использования в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулезом легких патогенетических средств различного механизма действия. При этом должны учитываться преимущества ПО по срокам прекращения бактериовыделения и заживления полостей распада, а целесообразность применения ЛПО — в случаях с преимущественно продуктивными тканевыми реакциями (фокусы типа ту-

беркулем). При этом достигается излечение с минимальными функциональными потерями в основном в сроки до 4 месяцев терапии.

Изучение иммунологического статуса у этих пациентов коррелирует с данными клиники. Так, в эти же сроки использование ПО и лидазы способствует повышению сниженного до лечения уровня Т общ. популяции ($40,1 \pm 1,6\%$) соответственно до $47,0 \pm 2,0$ и $51,2 \pm 2,0\%$ ($p < 0,05$). При этом в группе с АО этот показатель увеличился лишь до $42,3 \pm 1,7\%$, $p > 0,05$.

Такая же тенденция отмечена в изучении уровня субпопуляции Т-хелперов — его повышение с $32,4 \pm 2,3\%$ соответственно до $39,0 \pm 1,5\%$ и $40,0 \pm 2,5\%$; в группе с АО — лишь до $34,1 \pm 1,8\%$. В картине характера изменений Т-супрессорной субпопуляции отмечено повышение его уровня при использовании ПО и лонгидазы с $22,8 \pm 1,2$ соответственно до $23,4 \pm 1,2\%$ и $27,0 \pm 1,8\%$ при статистичности в группе с АО — $21,5 \pm 0,9\%$. Заслуживает внимания нарастание уровня естественных клеток-киллеров (NK) с $16,8 \pm 1,8$ до $17,7 \pm 1,3\%$ при использовании ПО и до $20,2 \pm 1,0\%$ — ЛПО. В то же время в группе с АО отмечено снижение этого показателя до $15,9 \pm 1,9\%$.

При лечении 15 больных фиброзно-кавернозной формой заболевания использовались только ПО и АО, так как по своему механизму действия лонгидаза имеет ограничение для применения в этой группе пациентов.

В разработку были включены лица, длительно страдающие туберкулезом, неэффективно леченные на предшествующих этапах терапии. Во всех случаях изменения в легких трансформировались в поликавернозный двусторонний процесс в фазе бронхогенного обсеменения и казеификации. Пациенты были бактериовыделителями в 1/3 случаев, явления интоксикации были выраженными.

Применение ПО способствовало ликвидации симптомов интоксикации в сроки, идентичные таковым в группе с АО, и составившие соответственно $1,5 \pm 0,75$ и $1,8 \pm 0,45$ мес.

Несмотря на сложность наблюдаемых случаев, нам удалось получить выраженный эффект от проводимого лечения в обеих группах. Это проявилось достижением эффекта прекращения бактериовыделения у больных, леченых с использованием ПО в 25%, в группе с АО — 58,6% в одинаковые сроки — 2 мес.

В легочной ткани отмечалось рассасывание очагов бронхогенного обсеменения, участков лобулярной казеозной пневмонии. Каверны рубцевались без формирования участков цирроза в легочной ткани при использовании ПО в 50%, в группе с АО в 40% наблюдений в сроки соответственно 8,4 и 6,6 мес.

Изучение показателей иммунного статуса свидетельствует о том, что использование ПО и АО способствует повышению уровня Т общ. популяции с $39,5 \pm 2\%$ соответственно до $46,7 \pm 4,5\%$ и $43,7 \pm 4,5$ при норме $58,1 \pm 2,9\%$. Что касается уровня субпопуляции Т-хел-

перов, то он повышается лишь до $36,7 \pm 5,5\%$ и $33,1 \pm 1,5\%$ соответственно, при норме $45,8 \pm 1,8\%$.

При сохраняющемся низком уровне Т-общей популяции и Т-хелперной субпопуляции отмечается значительное повышение активности лимфоидных элементов по определению рецептора к интерлейкину-2 (рИл-2) на их поверхности в случаях при использовании АО от $19,5 \pm 2,4\%$ до $23,7 \pm 2,3\%$ при стабильности этого показателя в случаях применения ПО. Обращает на себя внимание, что использование АО оказывает выраженное стимулирующее влияние на НК-звено, повышая уровень НК-клеток с $19,2 \pm 1,2\%$ до $21,0 \pm 2,5\%$, в то время как ПО угнетает это звено, приводя к снижению уровня НК до $14,5 \pm 1,8\%$.

Результаты исследования позволяют сделать заключение, что в случаях фиброзно-кавернозного туберкулеза применение ПО способствует увеличению числовых характеристик лимфоидных элементов. В то же время АО, незначительно влияя на Т-звено иммунитета, стимулирует их активность и оказывает воздействие на НК-звено. Последние обстоятельства объясняют однозначную эффективность двух сравниваемых методов лечения по показателям заживления каверн и более высокие показатели прекращения бактериовыделения при использовании АО. Следовательно, применение ПО в комплексном лечении больных туберкулезом может рассматриваться как метод выбора.

Для оценки эффектов ПО, ЛПО и АО нами у 15 больных в комплексной терапии использовался истинный иммунокорректор Т-активин.

Учитывая широкий спектр действия Т-активина, в том числе и его возможности снятия симптомов интоксикации и резистентности ко многим химиопрепаратам и уменьшения токсического действия последних, мы апробировали действие этого препарата в лечении тяжелых больных с полидеструктивным туберкулезом легких у лиц с длительно проводимой неэффективной терапией, в случаях плохой переносимости антибактериальных препаратов.

Следует отметить, что у этих пациентов в ответ на проведение терапии с использованием Т-активина были получены однозначные результаты: улучшилась переносимость основных противотуберкулезных средств, представилось возможным их применение в оптимальных дозах, были постепенно в течение 1,5 мес. ликвидированы явления интоксикации. В отдельных случаях (30%) была достигнута негативация мокроты и заживление полостей распада, в остальных наблюдениях наступила стабилизация процесса, что позволило продолжить терапию.

Изучение иммунного статуса свидетельствовало о повышении уровня Т-общей популяции, Т-хелперной и Т-супрессорной субпопуляций при стабильности показателей активности лимфоидных элементов и значительной активации НК-клеточного звена.

Эти данные дают основание говорить, что Т-активин целесообразно использовать в случаях тяжелого

“неуправляемого” течения деструктивного туберкулеза легких.

Полученные данные подтверждают положение необходимости дифференцированного подхода к применению средств неспецифического воздействия [3]. В данном случае убедительно показано, что:

- ПО и АО целесообразно использовать в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулезом легких с преимущественно экссудативными тканевыми реакциями;
- ЛПО проявляет свои свойства в наибольшей степени в случаях инфильтративного туберкулеза легких с преимущественно продуктивными тканевыми реакциями;
- при фиброзно-кавернозной форме заболевания выраженный эффект достигается в случаях применения АО, в то время как ПО является методом выбора в комплексном лечении.

Больным, страдающим тяжелым полидеструктивным, неэффективно леченым процессом, отягощенным плохой переносимостью антибактериальных препаратов, показано применение классического иммунокорректора Т-активина.

В заключение следует отметить, что патогенетическая терапия как общепризнанными, широко используемыми антиоксидантами (натрия тиосульфат, альфа-токоферол), так и вновь разработанными средствами (ПО, ЛПО) обладает, помимо основного антиоксидантного свойства, и иммуностропным действием. Мы полагаем, что этот эффект является результатом нормализации мембраны иммунокомпетентных клеток. Ковалентное присоединение фермента гиалуронидазы к полиоксидонiu существенно усиливает иммунокорригирующий эффект, по всей вероятности, за счет повышения проницаемости соединительнотканых мембран для проникновения лекарственных средств в очаг поражения.

Мы считаем, что перспективным направлением является создание лекарственных форм, обладающих антиоксидантными, иммунокорригирующими и ферментативными свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука; 1981.
2. Методика дифференцированного использования антиоксидантов...: Метод указания / Сост.: Е.В.Старостенко, А.М.Салпагаров, Е.Г.Круглова и др. В кн.: О совершенствовании санаторно-курортного лечения больных туберкулезом: Приказ МЗ и МП РФ № 291 от 19 июля 1996 г. М.: 1996. 59–67.
3. Салпагаров А.М. Оптимизация методов антиоксидантной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1992.
4. Селицкая Р.П. Туб. и экол. 1996; 2: 37–39.
5. Старостенко Е.В., Гурьева И.Г. Пробл. туб. 1988; 1: 52–55.
6. Старостенко Е.В., Должанский В.М. Там же 1990; 1: 9–11.
7. Старостенко Е.В. Оптимизация методов патогенетической терапии в комплексном лечении больных туберкулезом легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1993.

Поступила 16.05.2000.