

О.К.Малышева, Н.У.Шнигер, А.А.Молодых

ПОКАЗАТЕЛИ ФЕРРИТИНА В МОНИТОРИНГЕ И ПРОГНОЗЕ БОЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Московский НИИ фтизиопульмонологии, Московская городская клиническая больница № 11

DETECTION OF FERRITIN LEVEL IN MONITORING AND PROGNOSIS OF PATIENTS WITH INFILTRATIVE LUNG TUBERCULOSIS

O.K.Malysheva, N.U.Shniger, A.A.Molodykh

Summary

When distinct clinical and radiological signs of lung tissue destruction are absent, radioimmune detection of serum ferritin level becomes an additional criterion to assess destruction in lung tuberculosis.

A permanent hyperferritinemia exceeding the normal level in 2–3 times or more with a tendency of beta2-globulin concentration to decrease appears to be a sign of the continuing lung tissue destruction and indicates a necessity of further specific anti-tuberculosis therapy, a course and a prognosis of the disease.

Резюме

При отсутствии прямых клинических и рентгенологических признаков деструкции легочной ткани радиоиммунологическое определение ферритина в сыворотке крови является дополнительным критерием оценки деструктивного процесса при туберкулезе легких.

Сохранение устойчивой гиперферритинемии, превышающей нормальные значения в 2–3 раза и более, при тенденции к снижению концентрации β_2 -микроглобулина, свидетельствует о продолжающемся распаде легочной ткани и указывает на необходимость продолжения специфического противотуберкулезного лечения больных, определяет особенность течения заболевания и прогноз.

Распространение туберкулеза во всех странах мира принимает угрожающие размеры: ежегодно выявляют 20 млн заболевших, среди которых 10 млн бактериовыделители и столько же лиц, у которых туберкулез протекает без выделения микобактерий, что затрудняет диагностику и снижает эффективность лечения больных. Смертность от туберкулеза достигает до 4 млн больных в год [7]. В России и государствах СНГ в условиях локальных войн и ухудшения условий жизни и быта большей части населения отмечен быстрый рост заболеваемости туберкулезом [3].

В повседневной практике поликлиник, противотуберкулезных диспансеров возникают затруднения при диагностике разных форм туберкулеза, актуальность данной проблемы не вызывает сомнения [6,7]. Это стимулирует поиск новых критериев, отражающих особенности течения туберкулезного процесса, его исход, эффективность лечения. В клинике широко используются радиоиммунологические методы исследования. В пульмонологии в последние годы отмечен повышенный интерес к изучению железосодержащего белка — ферритина. Показано, что при воспалительно-деструктивных процессах в легких, при малигнизации легочной ткани, в сыворотке крови повышается содержание ферритина. Однако вопросы

диагностической ценности гиперферритинемии остаются открытыми [2,5]. Проводится определение β_2 -микроглобулина — опухолево-ассоциированного антигена, концентрация которого во многих случаях увеличивается в сыворотке крови по мере прогрессирования болезни, сопутствуя явлениям интоксикации и иммунодепрессии [1,4,8]. Но до настоящего времени не разработаны критерии для определения особенностей течения деструктивных форм туберкулеза легких и прогнозирования течения болезни, а также возникновения рецидива заболевания.

В нашей работе была поставлена задача изучить содержание ферритина и β_2 -микроглобулина в сыворотке крови больных с различными формами туберкулеза легких, оценить информативность этих антигенов для оценки эффективности консервативного лечения и диагностики различных форм туберкулеза (в частности, с деструкцией и без нее).

Обследовано 100 больных с инфильтративной формой туберкулеза легких, лечившихся в Московском НИИ туберкулеза в 1987–1990 г. Лечение больных проводилось в соответствии с рекомендациями МНИИТ 1982 г. и ЦНИИТ 1983 г.

Контрольные группы — это 20 практически здоровых мужчин и женщин. Радионуклидные исследования проводились в динамике — при поступлении в

клинику, через 2 нед, 1, 2, 4, 6, 8 мес и перед выпиской больного. Для определения маркеров в сыворотке крови больных использовали стандартные наборы реактивов: "рио-бета-2-микро-125-йод" и "ирмо-ферритин" (Минск).

По нашим данным, нормальный уровень ферритина в сыворотке крови практически здоровых мужчин, не имеющих легочной патологии, составляет $49,1 \pm 11,9$ мкг/л, у женщин — $52,3 \pm 7,5$ мкг/л. Поскольку эти показатели достоверно не различаются, мы приняли за норму среднюю величину, равную $50,5 \pm 7,2$ мкг/л. Концентрация β_2 -микроглобулина у лиц контрольной группы составила $1,88 \pm 0,16$ мкг/л.

По клиническим признакам и течению заболевания было выделено 4 группы больных. Рассматриваемая в данной работе группа — больные с признаками полной клинической ремиссии после проведенного курса лечения — составила 12 человек в возрасте от 22 до 58 лет.

Диагноз при поступлении: инфильтративный туберкулез легких с деструкцией и обсеменением. ВК обнаружено в 92% случаев. При поступлении у всех больных этой группы отмечены интоксикация, субфебрильная температура, высокая СОЭ, повышение уровней трансаминаз и щелочной фосфатазы в крови. Рентгенологически полости разных размеров обнаружены чаще в 1 и 2 сегментах легких.

У больных данной группы уровень сывороточного ферритина превышал показатели, характерные для здоровых лиц, в 4 раза и более, достигая значений 500 мкг/л. После проведенного лечения при выписке больные жалоб не предъявляли. Общее состояние больных значительно улучшилось. Отмечена положительная динамика показателей крови, но рентгенологически полного рассасывания инфильтратов не зафиксировано. Концентрация ферритина у больных этой группы в разные сроки лечения и перед выпиской существенно не изменялась по сравнению с показателями, зарегистрированными до лечения. В тех же случаях, когда концентрация ферритина снижалась, это было кратковременным. Углубленное комплексное клинко-лабораторное обследование этой группы больных обнаружило у них выраженные признаки деструкции легочной ткани. Выявленная гиперферритинемия также указывала на отсутствие полной клинической ремиссии. Не случайно большинство больных этой группы поступили на повторное лечение через 3–4 мес. Показательно сравнение этой группы больных с 1-й группой — благоприятное течение заболевания, стойкий положительный эффект лечения. В эту группу вошли 34 больных в возрасте от 18 до 52 лет. Клинический диагноз при поступлении: инфильтративный туберкулез легких в фазе распада и обсеменения, очаговый туберкулез легких, диссеминированный туберкулез, туберкуломы, первичный туберкулезный комплекс, фиброзно-кавернозный туберкулез. При поступлении у всех больных этой группы была выражена интоксикация, повышенное содержание щелочной фосфатазы и

трансаминаз в крови. ВК обнаружено в 52% случаев. На стационарном лечении больные находились от 6 до 8 мес. К моменту выписки больные жалоб не предъявляли, рентгенологически у них отмечено рассасывание инфильтратов и очагов. Показатели крови и печеночных проб в норме. Содержание ферритина у больных этой группы превышало показатели, характерные для нормы, примерно в 2 раза — $136 \pm 24,4$ мкг/л, через 2 нед после лечения показатели уменьшились — $94,5 \pm 17,7$ мкг/л, затем наблюдалось дальнейшее снижение содержания ферритина, через месяц после начала лечения его значения не превышали значений, характерных для здоровых людей, и далее нормальное содержание ферритина сохранялось в течение 6 мес и более, а также при выписке больного.

На рис.1 и 2 представлена динамика содержания ферритина в процессе лечения больных 1-й и 2-й групп.

Анализируя клинко-лабораторные исследования и концентрацию ферритина у этих групп, можно сделать вывод о более осторожном подходе к оценке эффективности и окончания сроков лечения индивидуально у каждого больного. Определение ферритина может существенно помочь в решении данного вопроса. Больные с высокими показателями ферритина в сыворотке крови нуждаются в тщательном обследовании, наблюдении и контрольном определении концентрации ферритина для своевременного проведения терапии. Что касается β_2 -микроглобулина, то использование этих показателей в данной группе оказалось неинформативным. В процессе лечения больных статистически достоверных изменений концентрации антигена по сравнению с исходным уровнем до лечения не выявлено, хотя некоторую тенденцию к снижению этого показателя можно отметить.

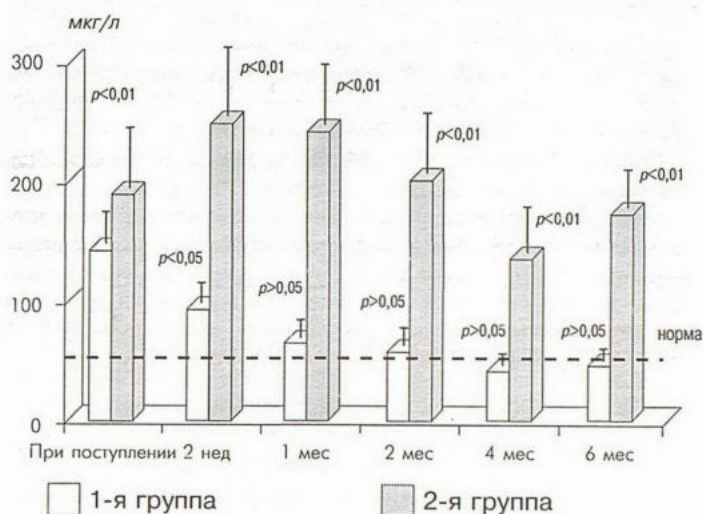


Рис.1. Динамика концентрации сывороточного ферритина в процессе лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с благоприятным исходом заболевания (1-я группа) и исходом в неустойчивую ремиссию (2-я группа).

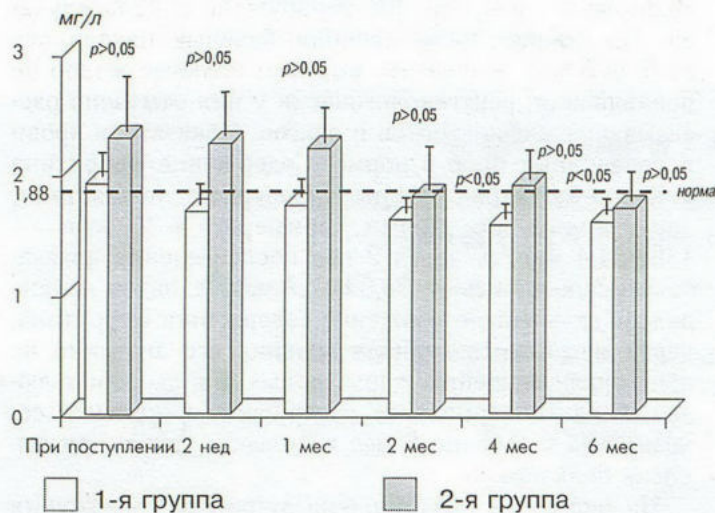


Рис.2. Динамика концентрации сывороточного β_2 -микроглобулина в процессе лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с благоприятным исходом заболевания (1-я группа) и исходом в неустойчивую ремиссию (2-я группа).

Для иллюстрации приводим выписки из историй болезни некоторых больных:

Больной Ф., 33 года, поступил 14.01.87 в клинику МНИИТ с диагнозом: инфильтративный туберкулез легких в фазе распада и обсеменения с локализацией полостей в S_{1-2-3} левого легкого и очаговых теней S_2 правого легкого. При поступлении жалобы на слабость, субфебрильную температуру, кашель со скудной мокротой. Объективно: больной пониженного питания, отмечается бледность кожных покровов. Реакция Манту с 2 ТЕ 15 мм. В легких притупление перкуторного звука с обеих сторон. Аускультативно: единичные мелкопузырчатые влажные хрипы. Сердечные тоны приглушены. Анализ крови от 19.01.87: СОЭ 33 мм/ч, гемоглобин 14,1%; эритроциты 4,7 млн/мл, цв. пок. 0,9, л. 6000 мл, э. 1%, лим. 27%, мон. 8%, п. 8%. Биохимические показатели крови: трансаминазы 96,2 ммоль/л; щелочная фосфатаза 97,5 Е/л.

Рентгенологически: в S_{1-2-3} левого легкого выявлена система полостей распада небольших размеров с четкими внутренними контурами с выраженными инфильтративными изменениями в стенках каверн. В S_2 правого легкого немногочисленные мелкоочаговые тени. При бронхоскопии отмечается левосторонний катаральный эндобронхит I степени. Показатели РИА от 19.02.87: β_2 -микроглобулин 1,9 мг/л, ферритин 319 мкг/л.

Больной находился 140 дней на стационарном лечении. При выписке отмечалась положительная динамика, жалоб не предъявляет. Функциональные пробы печени и биохимические показатели нормализовались. Рентгенологически отмечается рассасывание инфильтрации и очаговых теней слева. Справа сохраняются очаги неоднородной структуры, деструкции отчетливо не видны. Слева мелкие ячеистые деструкции сохраняются. Показатели РИА от 19.07.87: β_2 -микроглобулин 1,5 мг/л, ферритин 160 мкг/л.

Больной Л., 24 лет, поступил в клинику МНИИТ 20.10.87 с диагнозом: инфильтративный туберкулез легких в фазе инфильтрации, обсеменения с локализацией процесса в S_2 правого легкого (ВК+). Реакция Манту с 5 ТЕ 18 мм. При поступлении жалобы на слабость, выделение мокроты, субфебрильную температуру. Объективно: больной пониженного питания, кожные покровы не изменены, в легких справа притупление перкуторного тона. Аускультативно: на фоне жесткого дыхания определяются единичные мелкопузырчатые хрипы.

Рентгенологически: в S_2 правого легкого отмечается группа очаговых теней с инфильтрацией вокруг. Во 2-м межреберье латерально определяется полость с выраженной инфильтрацией вокруг, с четкими внутренними контурами. В корнях легких петрификаты. При бронхоскопическом исследовании отмечаются явления гнойного эндобронхита. Показатели РИА от 27.10.88: β_2 -микроглобулин 2,5 мг/л, ферритин 250 мкг/л.

Через 2 мес после начала терапии больной отмечал плохую переносимость препаратов: на коже появилась сыпь, усилился кашель, увеличилось количество мокроты, появился насморк и поднялась температура до 37,7°C. Рентгенологически определяются некоторые рассасывания инфильтрации и очагов. Полость сохраняется. Содержание β_2 -микроглобулина в крови составляет 1,8 мг/л, ферритина — 500 мкг/л. Больному продолжено специфическое лечение — рифампицин по схеме.

Через 6 мес после проведенного лечения состояние больного улучшилось. В легких хрипы не прослушиваются, температура нормализовалась. Очаговые тени справа рассосались, полость не определяется. Показатели РИА от 28.02.89: β_2 -микроглобулин 1,5 мг/л, ферритин 320 мкг/л. Через 7 мес наблюдалась клиническая ремиссия с отсутствием активного туберкулезного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Торицина Л.К., Гурьева И.В. Бета-2 МГ в клинической практике. Мед. радиол. 1985; 30 (3): 83–89.
2. Афанасьева А.В., Грачева Л.Н. Диагностическое значение альфа-2-ферропротеина в сыворотке крови больных туберкулезом и раком легкого. Казан. мед. журн. 1978; 5: 40–41.
3. Голубева Т.М. Медико-социальные аспекты эпидемиологии туберкулеза на Крайнем Севере: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб; 1993.
4. Касаткин Ю.Н., Аметов А.С., Митьков В.В. Опухолевые маркеры при очаговых и диффузных заболеваниях печени. Мед. радиол. 1984; 29 (4): 39–43.
5. Ничога В.Д., Добренский М.Н. Радиоиммунологическое определение опухолевых антигенов у больных доброкачественными и злокачественными опухолями молочной железы. В кн.: Гистохимические и иммунохимические маркеры злокачественных опухолей: Сборник науч. трудов. Саратов; 1988. 3–12.
6. Приймак А.А., Калюк А.Н. Современные методы выявления туберкулеза. Пробл. туб. 1992; 11–12: 24–26.
7. Хоменко А.Г. Туберкулез как международная проблема (по материалам 27-го Международного конгресса и рабочего совещания ВОЗ). Там же 1991; 1: 3–5.
8. Nakamura S. Serum B-2- microglobulin in chronic liver diseases. Tohoku J. Exp. Med. 1981; 134 (2): 221–222.

Поступила 05.07.2000