

УДК: 616.24-002.5-085.37

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РОНКОЛЕЙКИНА® У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ ПО ДАННЫМ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Е.Н. Кроткова, И.С. Гельберг, профессор, д. м. н.
УО «Гродненский государственный медицинский университет»
ГОУЗ «Фтизиатрия»



КРОТКОВА Елена Николаевна - зам. главврача по лечебной работе УЗ «Гродненское областное учреждение здравоохранения «Фтизиатрия»



ГЕЛЬБЕРГ Илья Самойлович - профессор кафедры фтизиатрии с курсом профпатологии ГГМУ

У больных распространенными формами туберкулеза органов дыхания при проведении стандартных курсов полихимиотерапии общая эффективность лечения по данным отдаленных результатов составляет 54,7%, при наличии синдрома зависимости от алкоголя снижается до 46,7%, нескольких значимыхотягощающих факторов - до 38,1%. Применение Ронколейкина® непрямым эндолимфатическим введением в комплексном лечении в условиях стационара повышает общую эффективность лечения больных распространенными формами туберкулеза органов дыхания до 75-79%, при наличии синдрома зависимости от алкоголя до 68,2%, наличии одновременно нескольких значимыхотягощающих факторов до 64,3%.

Ключевые слова: туберкулез, лечение, Ронколейкин®

During routine chemotherapy general efficacy of treatment of patients with common forms of respiratory organ tuberculosis according to follow-up results composes 54,7%; it decreases to 46,7% if there is a syndrome of dependence on alcohol consumption and up to 38,1% if there are several significant risk factors. Administration of Roncoleukin by indirect endolymphatic introduction in complex treatment in the in-patient hospital increases general efficacy of treatment of patients with common forms of respiratory organ tuberculosis up to 75-79%, - to 68,2% if the syndrome of alcohol dependence presents and - up to 64,3% if there are several significant risk-factors simultaneously.

Key words: tuberculosis, treatment, Roncoleukin®

Проблема сочетания туберкулеза легких с отягощающими факторами (медицинскими и социальными) становится все более актуальной во фтизиатрии. Нередко они оказывают большое влияние на течение и исход туберкулеза. В свою очередь, туберкулезный процесс также может усугублять течение сопутствующих заболеваний [3]. Учитывая, что туберкулез является хронической инфекцией, склонной к рецидивам, важное значение приобретает анализ эффективности лечения по данным отдаленных результатов с учетом наличия зна-

чимых отягощающих факторов (синдром зависимости от алкоголя, сахарный диабет, ХНЗОД, пребывание в ИТУ, несколько отягощающих факторов) [4].

Одной из причин хронизации туберкулезного процесса и неэффективности лечения является наличие у больных туберкулезом дисфункций иммунной системы, связанной, в частности, с угнетением Th 1 и стимуляцией Th 2 типа. Изменение этого дисбаланса с помощью интерлейкина-2 (IL-2) способствует доминированию Th 1 типа иммунного

ответа, с которым связан эффективный антиинфекционный иммунитет при туберкулезе [5]. С этой целью изучены возможности использования современного иммуномодулятора, которым является препарат Ронколейкин® [1, 6].

Ронколейкин® - инъекционная лекарственная форма гИЛ - 2 человека, производится ТОО «БИО-ТЕХ» (Россия). В отличие от зарубежных аналогов, препарат не содержит эндотоксинов и по последовательности аминокислот полностью аутентичен природному ИЛ - 2 человека. Препарат зарегистрирован Фармакологическим комитетом МЗ РФ (95\249\5) и разрешен к применению для лечения иммуносупрессии в РБ (рег. уд. 2776\97\03). В то же время целесообразность и эффективность применения Ронколейкина® у больных туберкулезом изучена недостаточно, не разработаны четкие показания к его применению, практически отсутствуют данные об отдаленных результатах лечения с использованием Ронколейкина®. Не изучена возможность и результативность введения Ронколейкина® в подкожную клетчатку передней грудной стенки (непрямого эндолимфатического, лимфотропного) у больных туберкулезом.

В последние годы нашла широкое применение при различных заболеваниях ввиду универсальности ее противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов системная энзимотерапия (СЭТ). В частности, доказано, что под действием гидролитических энзимов уменьшается инфильтрация плазматическими белками интерстициальной ткани и увеличивается элиминация белкового детрита и депозитов фибрина из зоны воспаления. Это, в свою очередь, обеспечивает улучшение микроциркуляции и оптимизирует течение восстановительного процесса. Вместе с тем доказано, что препараты СЭТ моделируют активность ряда цитокинов путем подавления экспрессии цитокиновых рецепторов на клетках-мишенях, тем самым, поддерживая их оптимальную концентрацию [9]. Было установлено иммуностимулирующее влияние трофосана, зарегистрированного и разрешенного для применения в РБ в качестве биологически активной добавки (Удостоверение МЗ РБ №08-33-0.148553 и №08-33-0.148556), однако действие его растворов на состояние местного иммунитета, возможность и целесообразность ингаляционного применения в сочетании с Ронколейкином® для усиления действия последнего не изучена.

Целью настоящей работы явилось изучение клинической эффективности у больных распростра-

ненными формами туберкулеза легких по данным отдаленных результатов метода введения Ронколейкина® в подкожную клетчатку передней грудной стенки, преимущественно в подмышечную область (непрямого эндолимфатического, лимфотропного способа) и в сочетании с применением трофосана в ингаляциях в сравнении с внутривенным способом.

Материалы и методы

Обследован 141 больной туберкулезом органов дыхания (ТОД), преимущественно инфильтративным, с преобладанием экссудативно-некротического типа реакции, выраженными симптомами интоксикации и бактериовыделением, находившийся на лечении в клинике Гродненского областного противотуберкулезного диспансера. Среди обследованных основную массу больных составляли мужчины - 90,8%. Большинство пациентов - 77,3% находились в трудоспособном возрасте, что характерно для современного патоморфоза туберкулеза и несет отрицательную социальную нагрузку. Под наблюдением в течение 2-4,5 лет после выписки из стационара находились 4 группы пациентов. Группы между собой по возрастно-половому составу и клиническим проявлениям туберкулеза достоверно не различались. В 1-ой группе (32 человека) на 1-ой неделе после установления диагноза в стационаре вводился Ронколейкин® в подкожную клетчатку подмышечной области в дозе 500 тыс. ЕД (0,5 мг), растворенный в 2 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Препарат вводили трехкратно, 1 раз в сутки через 48 часов. Данная методика описана в литературе как не прямой эндолимфатический, лимфотропный способ и использовалась ранее при туберкулезе с введением противотуберкулезных препаратов и тималина [10], а с Ронколейкином® применена впервые [8].

Введение Ронколейкина® больными переносится хорошо, осложнений и побочных явлений не наблюдалось.

Введение Ронколейкина® можно осуществлять также в область яремной ямки, под мечевидный отросток. Допустимо чередование места введения препарата. После введения накладывают повязку с гепариновой мазью или спиртовым раствором. На месте введения образовывался участок уплотнения подкожной клетчатки, который рассасывался обычно через 2-3 часа.

Доза 500 тыс. ЕД разрешена для применения инструкцией по применению Ронколейкина®, утвержденной Фармакологическим государственным

комитетом РФ 11 мая 1995 года, регистрационный номер 95/249/5, регистрационный номер в РБ 2776\97\03. Проведенные нами исследования дают основания считать, что данная доза является оптимальной, при хорошем иммунокорректирующем эффекте отсутствовали побочные реакции.

Способ введения несложен, доступен для применения практически во всех противотуберкулезных стационарах, не требует дополнительных затрат для приобретения оборудования.

Во 2-ой группе (17 человек) Ронколейкин® применялся внутривенно по методике, рекомендованной в инструкции по применению препарата, в дозе 500 тыс. ЕД (0,5 мг) трехкратно 1 раз в сутки через 48 часов. В 3-й подгруппе (39 больных) введение Ронколейкина® в подкожную клетчатку сочетали с применением трофосана в виде ультразвуковых ингаляций. Использовали 10% раствор (1 мл трофосана растворяли в 9 мл физиологического раствора натрия хлорида). Более концентрированные растворы трофосана вызывают раздражение верхних дыхательных путей. Курс лечения составлял 20 процедур, 1 раз в день ежедневно. Длительность одной ингаляции-10-15 минут. Переносимость хорошая. Осложнений и побочных явлений не наблюдалось. Противопоказанием к назначению служило наличие в анамнезе у пациентов непереносимости продуктов меда [7].

Группу контроля составили больных туберкулезом легких (n=53), где Ронколейкин® и трофосан не применялись, а проводилась только полихимиотерапия.

Все больные получали антибактериальную терапию в соответствии с протоколами обследования и лечения больных туберкулезом в амбулаторных и стационарных условиях, утвержденных приказом МЗ РБ №126 от 29.01 2001 г. по схеме 1-й категории пациентов.

Результаты и обсуждение

Данные об эффективности лечения по отдаленным результатам в исследуемых группах представлены в рис. 1. Как видно из представленных данных, во всех группах, где применялся Ронколейкин® в качестве иммуномодулирующей терапии, получены более высокие показатели об-

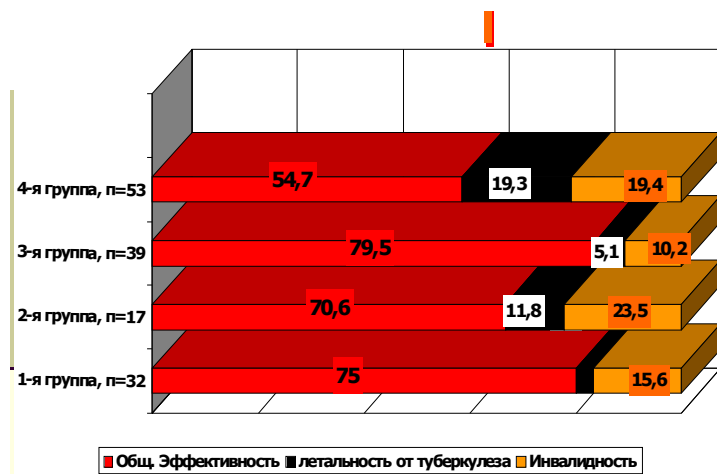


Рис. 1. Отдаленные результаты клинической эффективности применения Ронколейкина® в комплексном лечении туберкулеза легких

щей клинической эффективности в сравнении с контрольной группой, где только проводилась полихимиотерапия по стандартным схемам в условиях стационара (54,7%). Причем, наиболее высокая клиническая эффективность отмечается в группах, где применялся Ронколейкин® в подкожную клетчатку передней грудной стенки (непрямым лимфотропным способом): в 1-ой группе-75%, в 3-ей-79,5%.

При внутривенном способе введения препарата общая клиническая эффективность достигнута в 70,6% случаев. Наиболее низкие показатели инвалидности - у 10,2% обследованных в 3-ей группе в сравнении с показателем контрольной группы-19,4%, что, с учетом преобладания среди больных туберкулезом лиц трудоспособного возраста, имеет важное социально-экономическое значение.

Летальность от туберкулеза в сравнении с контрольной группой (19,3%) более низкая в группах, где проводилась иммуномодулирующая терапия Ронколейкином® (3,1%) и в сочетании с ингаля-

Таблица 1. Отдаленные результаты лечения больных ТОД при проведении иммуномодулирующей терапии Ронколейкином® непрямым эндолимфатическим способом и в контрольной группе в %

№	Наименование отягощающих факторов	Общая эффективность, %		Инвалидность, %		Летальность от туберкулеза, %	
		Основная группа	Контроль	Основная группа	Контроль	Основная группа	Контроль
1.	Без отягощающих факторов	p=29	p=16	p=29	p=16	p=29	p=16
		89,7	85,7	3,4	14,3	6,9	0
2.	С синдромом зависимости от алкоголя	p=22	p=30	p=22	p=30	p=22	p=30
		68,2	46,7	4,5	26,7	4,5	3,3
3.	Несколько значимых факторов	p=22	p=21	p=22	p=21	p=22	p=21
		64,3	38,1	7,1	19	15,4	33,3
4.	Несколько менее значимых факторов	p=19	p=13	p=19	p=13	p=19	p=13
		84,2	84,9	21,0	15,4	5,3	7,7

ционным применением трофосана (5,1%). В группе, где Ронколейкин® вводился внутривенно, показатель летальности составил 11,8%. Таким образом, проведение иммуномодулирующей терапии на начальном этапе стационарного лечения путем введения в подкожную клетчатку Ронколейкина® способствует повышению общей эффективности лечения, снижению показателей инвалидности и летальности в последующем.

Нами проанализирована клиническая эффективность по отдаленным результатам у больных туберкулезом органов дыхания в зависимости от наличия отягощающих факторов (табл. 1). Выделены 4 группы с учетом проведенных ранее на кафедре исследований [2, 4]: в 1-ую группу включены больные ТОД без отягощающих факторов, во 2-ую группу выделены больные ТОД с наличием синдрома зависимости от алкоголя, в 3-ю - с наличием одновременно нескольких значимых отягощающих факторов (сахарный диабет, ХНЗОД, синдром зависимости от алкоголя, пребывание в ИТУ), в 4-ую - с несколькими менее значимыми отягощающими факторами (контакт, остаточные посттуберкулезные изменения в легких, беременность и послеродовый период, язвенная болезнь).

Как видно из таблицы 1, при отсутствии и наличии менее значимых отягощающих факторов изученные показатели эффективности лечения оказываются довольно высокими и существенно не различаются между собой в обеих группах. В то же время у лиц с синдромом алкогольной зависимости, особенно при наличии нескольких значимых факторов положительный результат Ронколейкина®, назначенного в период стационарного лечения, выявляется четко: общая эффективность заметно выше, а летальность от туберкулеза и инвалидизация снижается. Представленные данные подтверждают необходимость учитывать при назначении иммуномодулирующей терапии наличие значимых факторов риска и высокую клиническую эффективность применения непрямого эндолимфатического введения Ронколейкина® на начальном этапе стационарного лечения.

Выводы

Таким образом, результаты проведенного исследования еще раз продемонстрировали значительное влияние на течение и эффективность лечения по данным отдаленных результатов у больных туберкулезом органов дыхания таких отягощающих факторов, как синдром зависимости от алкоголя,

наличие одновременно нескольких значимых отягощающих факторов (сахарный диабет, ХНЗОД, синдром зависимости от алкоголя, пребывание в ИТУ). У данных лиц отмечается в 1,5-2 раза снижение показателя общей эффективности в сравнении с лицами без отягощающих факторов или с наличием незначительных факторов (контакт, остаточные посттуберкулезные изменения в легких, беременность и послеродовый период, язвенная болезнь). Применение Ронколейкина® в подкожную клетчатку передней грудной стенки (непрямым эндолимфатическим введением) повышает общую эффективность лечения у больных распространенными формами туберкулеза органов дыхания и с наличием синдрома зависимости от алкоголя, наличием одновременно нескольких значимых отягощающих факторов. Таким образом, наличие значимых отягощающих факторов может являться показанием для назначения иммуномодулирующей терапии путем непрямого эндолимфатического введения Ронколейкина®.

Литература

1. Арчакова Л. И. Комплексная терапия больных инфильтративным туберкулезом легких с применением рекомбинантных интерлейкинов: Автореф. дисс.-к.та. мед. наук. - СПб., 2001.
2. Вольф С. Б., Гельберг И. С., Пигалкова Е. П., Авласенко В. С. Особенности течения и эффективность лечения туберкулеза при воздействии факторов риска // Международная научн. конф. посвященная 40 лет Гродненскому государственному медицинскому институту. Сб. материалов. - Гродно, 1998. - С. 142-143.
3. Брылина И. В., Горбач Л. А. Туберкулез органов дыхания и сопутствующие заболевания у детей // «Актуальные проблемы фтизиатрии и пульмонологии» Сб. научных трудов к 75-летию НИИ пульмонологии и фтизиатрии. - Мн., 2003. - С. 31-33.
4. Гельберг И. С., Вольф С. Б., Авласенко В. С., Алексюк Е. Н., Шевчук Д. В., Кузнецова Н. С. Факторы риска и эффективность терапии больных туберкулезом (по данным отдаленных результатов) // «Актуальные проблемы фтизиатрии и пульмонологии» Сб. научных трудов к 75-летию НИИ пульмонологии и фтизиатрии. - Мн., 2003. - С. 35-37.
5. Гергерт В. Я., Авербах М.М., Космиади Г. А. Цитокины при туберкулезе // Вестник академии мед. наук. - 1995. - №7. - С. 33-37.
6. Козлов В. К., Лебедев М. Ф., Егорова В. Н. Коррекция дисфункций иммунной системы Ронколейкином® // Terra Medica. - 2001. - № 2. - С. 12-14.
7. Кроткова Е. Н., Вольф С. Б. Применение Ронколейкина® и трофосана в комплексном лечении туберкулеза // Совершенствование диспансерного наблюдения и лечения больных туберкулезом: Тезисы докладов пленума Белорусского научного общества фтизиатров 31.05-01.06.01 года. - Витебск, 2001.-С.103-105.
8. Кроткова Е. Н., Гельберг И. С. Непрямой эндолимфатический способ введения Ронколейкина в комплексном лечении туберкулеза / Цитокины и воспаление. - Т.1. - №2. - 2002. - С. 161-162.
9. Полиэззимный витаминно-минеральный комплекс «Трофосан» // Практическое пособие для врачей по энзимотерапии. - Мн., 2000. - С. 58.
10. Пинегин Б. В., Андропова Т. М., Юдина Т. И. Иммунодиагностика и иммунотерапия хирургических инфекций // Int/J/ Immunorehabilitation. -1998. - № 10. - С. 86-99.
11. Эндолимфатические методы введения лекарственных препаратов в комплексном лечении больных туберкулезом // Метод, рекомендации. - Мн., 1992.