

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ БАКТИСПОРИН И ИММУРЕГ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СПЕЦИФИЧЕСКИМИ ХИРУРГИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Р. Х. Гисматов

Федеральная Служба Исполнения Наказаний по Республике Башкортостан, медицинский отдел
ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа

Гисматов Рустем Ханифович, начальник медицинского отдела ГУ
по РБ ФСИН России, канд. мед. наук,
450004, Россия, Республика Башкортостан,
г. Уфа, ул. Аксакова, д. 73/1,
тел. 8 (347) 292-45-70,
e-mail: medotdel.ufa@yandex.ru

Препараты пробиотика Бактиспорин (БС) и иммуномодулятора Иммурег (ИМ) использованы в качестве дополнительных патогенетических средств при лечении больных активным туберкулезом легких и вторичным сифилисом. Применение в терапии комбинации БС+ИМ вызывает увеличение в крови числа активных фагоцитирующих клеток при возрастании интенсивности процессов фагоцитоза с увеличением антимикробного потенциала, стимулирует Т-лимфоцитарное звено иммунной системы, нормализует концентрацию в крови циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов IgM и дополнительно стабилизирует. Клинически данные эффекты сопровождаются более быстрым снятием воспалительных явлений в очагах и в итоге - снижением сроков выздоровления больных.

Ключевые слова: туберкулез и сифилис, Иммурег, Бактиспорин, сопроводительная терапия, хирургические болезни.

IMMUNOLOGIC EFFECTS OF BACTISPORIN AND IMMUREG APPLICATION FOR COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH SPECIFIC SURGICAL INFECTIONS

R.Kh. Gismatov

Federal Department for the Execution of Sentences, Medical Service
Bashkir State Medical University, Ufa

Probiotics Bactisporin and Immureg were used to get a pathogenetic action for the treatment of pulmonary tuberculosis and secondary syphilis patients. The combination of Bactisporin and Immureg application decreases the amount of phagocytes, the phagocytosis intensity grows and the antibacterial range increases. Combined therapy of Bactisporin and Immureg stimulates the T-lymphocyte component of immune system, regulates and stabilizes circulating immune complexes and IgM immunoglobulin concentration in the blood stream. These effects are accompanied by a quicker removing of focus inflammatory processes, and it results in recovery time decrease.

The key words: *pulmonary tuberculosis and syphilis, Bactisporin, Immureg, concomitant treatment, surgical diseases.*

Разработка средств сопроводительной, патогенетической терапии больных как туберкулезом, так и сифилисом продолжают оставаться серьезной проблемой современной клинической медицины. Особую важность проблема борьбы с этими социально значимыми инфекциями имеет в отношении лиц, находящихся в местах лишения свободы. Основным методом лечения и туберкулеза, и сифилиса является этиотропная терапия в виде массивного длительного назначения антибиотиков, что может вызывать у больных формирование дисбиоза, нуждающегося в коррекции. Кроме того, в течении и туберкулеза, и сифилиса имеют место различные иммунопатологические проявления, нуждающиеся в проведении у больных иммунокорректирующих воздействий [7,9,10]. С учетом этого нами исследована возможность использования в качестве средств сопроводительной, патогенетической терапии у больных с наиболее часто выявляемыми в пенитенциарной системе форм этих инфекций - туберкулеза легких и вторичного сифилиса - комбинации пробиотического препарата Бактиспорин (БС) и иммуномодулятора оксиметилурацила Иммурег (ИМ). Выбор этих препаратов как средств сопроводительной терапии обосновывается теми фактами, что БС, помимо антагонистических свойств, обладает способностью к определенному иммуномодулирующему действию [1,2]. ИМ, помимо иммуностимулирующего, оказывает противовоспалительное и детоксицирующее действие, а также способен усиливать процессы тканевой репарации [3].

Материалы и методы

Исследование проведено в процессе лечения 160 больных активным туберкулезом легких и 160 больных вторичным сифилисом, поступивших в места заключения для отбывания наказания в ГУФСИН России по Республике Башкортостан. Диагностика туберкулеза проводилась в соответствии с инструктивными материалами МЗ РФ [6]. Больных

обследовали с помощью традиционных клинико-рентгено-лабораторных методов. Обследование проводилось перед началом и в процессе лечения клиническими и рентгенологическими методами, а также путем микробиологического исследования регистрацией наличия (БК+) или отсутствия (БК-) микобактерий в мокроте. Кроме того, у больных определяли сенсibilизацию к туберкулину пробой Манту. Всем больным был выставлен диагноз «Инfiltrативный туберкулез в фазе распада и обсеменения (БК+)» (ГДУ I, II, V). У всех обследованных больных туберкулезом отмечена позитивная реакция Манту, причем у 48% она имела резко выраженный характер.

При диагностике сифилиса в обследовании больных использовалась общепринятая клиническая классификация МКБ-10. Клинический диагноз верифицировался результатами лабораторных исследований в соответствии с соответствующими приказами МЗ РФ [5]. Для лабораторного подтверждения клинического диагноза у лиц с подозрением на сифилис проводилось исследование инактивированной сыворотки или плазмы крови до лечения, а у больных с установленным диагнозом серологические реакции на сифилис - в ходе лечения и после его завершения. Лабораторные методы диагностики включали: комплекс серологических реакций на сифилис (КСР), состоящий из реакции связывания комплемента (РСК) с трепонемным антигеном (ТА) и микрореакции преципитации (МР) с кардиолипиновым антигеном (КА), а также иммуноферментный анализ (ИФА), выявляющий специфические антитела в реакции с антигеном бледных трепонем. Всем больным, взятым в исследование, был поставлен диагноз «Вторичный сифилис».

Всем больным туберкулезом легких терапия проводилась назначением препаратов химиотерапии для лечения туберкулеза согласно утвержденным стандартам [4,6]. Всем выявленным больным вторичным сифилисом лечение проводилось

пенициллином в соответствии с инструкциями МЗ РФ [5,10].

Для исследования возможностей лечебного использования БС и ИМ больным туберкулезом и сифилисом из числа подлежащих лечению заключенных и подследственных была предложена терапия с применением данных препаратов. Из групп по 80 добровольцев были сформированы «исследуемые» группы. Больным данных групп параллельно с антибиотикотерапией, начиная с первых суток лечения, назначали по 4 дозы БС 3 раза в день в течение 3-5 суток, затем по 1-2 дозы 2 раза в день в течение 10-15 суток (40 больных), и дополнительно - препарат ИМ как иммуномодулятор – по 1,0 г три раза в день в течение 10 дней (40 больных). В исследуемых группах и группах контроля (по 40 больных, леченных только антибиотиком) у пациентов в динамике лечения проводили исследование иммунного статуса по общепринятым методикам [8]. Полученные данные сравнивали со значениями нормы, полученными на основании результатов обследования 50 здоровых доноров.

Оценка результативности лечения больных туберкулезом осуществлялась в динамике по результатам клинико-лабораторного обследования пациентов, в том числе обзорной рентгенографии органов грудной клетки, и бактериологического обследования мокроты на бактериовыделение микобактерий туберкулеза, проводившихся до начала и в динамике комплексного лечения. Полное излечение больных сифилисом подтверждалось негативацией результатов РСК с ТА и МР с КА.

При проведении иммунологического обследования больных туберкулезом и сифилисом состояние иммунного статуса пациентов исследовалось с помощью рекомендованных общепринятых методов до начала, в процессе проведения лечения и после его окончания [8]. При этом у пациентов в крови фенотипирование основных популяций и субпопуляций лимфоцитов крови в реакции непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител против следующих маркеров: CD3+ (зрелые периферические Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы/индуктор-Тх), CD8+ (Т-цитотоксические лимфоциты-Тцтл), CD16+ (естественные киллерные клетки ЕКК), CD22+ (В-лимфоциты), и вычислялся иммуно-регуляторный индекс (ИРИ – соотношение CD4+/CD8+). Содержание иммуноглобулинов основных классов – IgA, IgM, IgG (г/литр) и ЦИК (в условных единицах) тестировалось методом радиальной иммунодиффузии, активность комплемента – по 50%-ному гемолизу эритроцитов барана в единицах Сн50. Функциональное состояние фагоцитов крови оценивали по способности поглощать микросферы латекса с последующим подсчетом числа фагоцитирующих клеток и количества поглощенных частиц, а также интенсивности кислородзависимого метаболизма в тесте восстановления нитросинего тетразолия – НСТ-тест.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью компьютерной программы Excel 97 с использованием стандартных методик

вариационной статистики, включая вычисление t – критерия Стьюдента для оценки достоверности различия при парных измерениях показателей.

Результаты и обсуждение

В ходе проведения исследования при клиническом обследовании больных среди пациентов, получавших сопроводительную терапию БС и БС с ИМ, не зарегистрировано ни одного случая ухудшения самочувствия от применения препаратов.

При сравнении результатов иммунологического обследования больных туберкулезом, получавших традиционное лечение и леченных с использованием БС и ИМ, были получены следующие данные.

При использовании в качестве средства сопроводительной терапии только препарата - пробиотика БС у больных данной группы в отличие от пациентов в группе леченных без его применения отмечено более высокое, хотя и не достигавшее нормального, содержание IgM, и достоверное (вплоть до уровня нормы) снижение содержания ЦИК при несколько меньшем (недостоверно в сравнении с нормой падения активности комплемента). Этому сопутствовало усиление функциональной активности фагоцитов крови в виде возрастания показателей их поглотительной активности.

Дополнительное подключение к сопроводительной патогенетической терапии иммуномодулятора ИМ приводило к тому, что у больных данной группы среднее содержание в крови лейкоцитов нормализовалось, но было выше, чем в группе традиционно леченных пациентов. При этом концентрация циркулирующих лимфоцитов при использовании ИМ сохранялась повышенной и была больше таковой при традиционной терапии и терапии только с БС. При этом содержание зрелых периферических Т (CD3+) - лимфоцитов также было выше контрольного уровня при не отличающихся от нормы концентрациях клеток основных субпопуляций – Т-хелперов (CD4+) и Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+) без ИРИ. Содержание естественных киллерных клеток (CD16+) нормализовалось, а В-лимфоцитов оставалось в пределах уровня нормальных показателей. Уровень содержания в крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и активности комплемента при сопроводительной терапии с ИС и БС были такими же, как и при использовании только БС: ЦИК – снижался, а комплемент - повышался в сравнении с показателями таковых у больных, не получавших патогенетической терапии. При этом назначение ИМ оказывало существенное влияние на показатели функционально-метаболической функции фагоцитов крови: снимало вызываемое БС возрастание числа активных фагоцитов (сниженный фагоцитарный показатель) при некотором повышении интенсивности процессов фагоцитоза (увеличение фагоцитарного числа), нормализовало уровень спонтанной активации кислородзависимого метаболизма фагоцитов (спонтанный НСТ-тест) и при этом достоверно усиливало у больных уровень его активации, индуцируемый процессом фагоцитоза (индуцированный НСТ-тест). В целом, иммунотропные

эффекты включения в комплекс лечения больных туберкулезом легких ИМ можно охарактеризовать как стимуляцию процессов иммунопоза (увеличение содержания лимфоцитов, Т-лимфоцитов) на фоне достаточно выраженного снижения активности явлений воспаления (нормализация показателей спонтанного НСТ-теста фагоцитов и содержания ЕКК; ускоренная негативация результатов туберкулиновых проб) при сохранении и даже усилении стимулирующего влияния БС на защитную активность фагоцитов (повышенная интенсивность поглощения объектов, усиленная активация кислородзависимого метаболизма в процессе фагоцитоза, отсутствие увеличения содержания в крови ЦИК).

По результатам комплексного клинического обследования при определении у больных туберкулезом легких в динамике лечения в течение года также установлена эффективность проведения сопроводительной терапии с БС, и в еще большей степени – с БС и ИМ. Возрастало число пациентов с позитивной динамикой трансформации воспалительных очагов в легких, ускоренной ликвидацией признаков системного воспалительного процесса и элиминации из организма возбудителя (таблица 1).

Таблица 1

Сравнительная динамика результатов клинико-лабораторного обследования больных туберкулезом легких в группах традиционной терапии (ТТ) и с патогенетической терапией препаратами Бактиспорин и Иммурег спустя шесть недель после начала лечения

Клинико-лабораторные признаки туберкулеза		ТТ (n=80)	Патогенетическая терапия	
			БС (n=40)	БС+ИМ (n=40)
Динамика рентгенографических изменений в очагах туберкулеза	положительная	30%	67,5%	75%
	отсутствует	25% (20)	20% (8)	15% (6)
	отрицательная	45%	12,5%	10%
Выделение микобактерий с мокротой	отсутствует	70%	85,5%	90%
	продолжается	30%	14,5%	10%
Системные проявления воспалительного процесса (повышенная температура тела + лейкоцитоз)	не отмечались до лечения	15% (12)	15% (6)	15% (6)
	уменьшились	35% (28)	42,5% (17)	50% (20)
	сохранились или усиливались	50% (40)	42,5% (17)	35% (14)
	возникли в ходе лечения	0	0	0

По результатам комплексного клинического обследования больных в динамике лечения в течение года также установлена эффективность проведения сопроводительной патогенетической терапии с БС и ИМ в большей степени, нежели только с БС (таблица 2). Существенно уменьшалось число больных, нуждающихся в повторных курсах комплексной те-

рапии. Частота перевода пациентов в группы диспансерного наблюдения (ГДУ) из ГДУ 1 (активный туберкулез) в ГДУ 2 (туберкулез в стадии затихания) и ГДУ 3 (излеченный туберкулез) при использовании сопроводительной терапии значительно возросла, а средние сроки таких переводов сокращались, причем из ГДУ 1 в ГДУ 2 – достоверно при терапии с БС и ИМ, а в ГДУ 3 – для того и другого варианта сопроводительной терапии.

Таблица 2

Клинические показатели эффективности лечения больных туберкулезом легких в группах традиционной терапии (ТТ) и с сопроводительной терапией препаратами Бактиспорин и Иммурег в течение года наблюдения

Клинические критерии		ТТ (n=80)	БС (n=40)	БС+ИМ (n=40)
Назначение больным после 6 недель терапии повторных курсов лечения (%)		85%	60%	50%
Перевод больных туберкулезом в группы диспансерного учета – ГДУ (% и средние сроки перевода в днях)	из ГДУ 1 (активный) в ГДУ 2 (затихание)	12,5% (62,8+ 12,2)	30% (42,8+ 10,2)	35% (38,8+ 8,4*)
	из ГДУ 1 и 2 в ГДУ 3 (излечение)	2,5% (186,5+ 10,5)	10% (74,6+ 14,8*)	15% (52,4+ 10,4*)

Частота перевода пациентов в группы диспансерного наблюдения (ГДУ) из ГДУ 1 (активный туберкулез) в ГДУ 2 (туберкулез в стадии затихания) и ГДУ 3 (излеченный туберкулез) при использовании сопроводительной терапии значительно возросла, а средние сроки таких переводов сокращались, причем из ГДУ 1 в ГДУ 2 – достоверно при терапии с БС и ИМ, а в ГДУ 3 – для того и другого варианта сопроводительной терапии.

При иммунологическом обследовании больных вторичным сифилисом до лечения было установлено, что в группах отобранных пациентов в крови прослеживалась тенденция к формированию нейтрофильно-лимфоцитарного лейкоцитоза. При этом у них отмечалось статистически значимое возрастание содержания в крови иммуноглобулинов «первичного иммунного ответа» (класс IgM) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а также «секреторных» иммуноглобулинов IgA. При всех стадиях сифилитической инфекции (первичный, вторичный сифилис) у больных выявлена активация поглотительной способности фагоцитов (статистически значимо увеличенные значения фагоцитарного индекса - ФП, и фагоцитарного числа - ФЧ) и активация их кислород-зависимого метаболизма, выявляемого в НСТ-тесте как спонтанно, (НСТ спонт.), так и в меньшей степени - при индукции фагоцитозом латекса (НСТ лат.). При фенотипировании лимфоцитов больных сифилисом отмечено снижение содержания в крови числа Т хелперов (CD4+ -клеток) при статистически значимо сниженном ИРИ.

Показатели иммунного статуса пациентов к 6 месяцу традиционного лечения в значительной степени нормализовались. Однако, при этом у ряда пациентов сохранялось некоторое снижение содержания в крови Т-хелперов/индукторов (CD4+ лимфоцитов) и отсутствие полной нормализации ИРИ. В результате предложенного метода терапии с использованием БС у больных отмечена более быстрая нормализация ряда показателей иммунного статуса, измененного при разных стадиях и формах сифилиса - восстановление количества Т (CD4+) лимфоцитов-хелперов, снижение концентрации IgM и ЦИК. При этом использование в терапии БС в сравнении с традиционной терапией обеспечивает у больных поддержание более высокой функционально-метаболической активности фагоцитов крови (более высокие показатели поглотительной активности и индуцированного кислородзависимого метаболизма).

При лечении больных сифилисом применение БС в комбинации с ИМ приводило к ускоренной (в сравнении только с официально принятой схемой антибиотикотерапии) негативации комплекса серологических реакций (реакции Вассермана и микропреципитации на антитела против трепонемного антигена), являющихся основным критерием излеченности пациентов (таблица 3).

Таблица 3

Сроки негативации результатов серологических реакций у больных сифилисом после проведения лечения традиционного (ТР) и с использованием Бактиспорина (БС) и БС с Иммуреггом (БС+ИМ) (M+m)

Серологические реакции	Сроки лечения	Результаты при лечении:		
		ТР (n=80)	БС (n=40)	БС+ИМ (n=40)
РСК с ТА (баллы)	до лечения	2,05+0,30		
	3 недели	1,90+0,11	1,75+0,15	1,05+0,04
	6 недель	1,35+0,04	0,20+0,04	0,21+0,02
	9 недель	0,22+0,07	0,12+0,02	0,08+0,04
	12 недель	0,15+0,04	0,04+0,02	0
МП с КА (баллы)	До лечения	3,50+0,16		
	3 недели	3,05+0,10	3,05+0,10	2,20+0,17
	6 недель	1,91+0,14	0	0
	9 недель	0	0	0
	12 недель	0	0	0
ИФА с ТА – (коэффициент позитивности)	до лечения	7,80+0,24		
	3 недели	7,15+0,19	7,15+0,19	5,05+0,07
	6 недель	5,05+0,07	4,12+0,02	2,12+2,02
	9 недель	4,05+0,02	3,14+2,34	2,14+2,12
	12 недель	2,73+0,02	3,02+2,16	2,26+2,20

Использование в лечении комбинации БС и ИМ обеспечивало эффект негативации результатов РСК с ТА и МП с КА к 12 неделе лечения у всех больных

данной группы, что свидетельствует об их полном излечении. В то же время в группах традиционной терапии и терапии только с БС средние результаты РСК с ТА составляли соответственно 0,15+0,04 и 0,04+0,02 баллов (полного излечения всего контингента не достигалось).

Таким образом, при лечении больных туберкулезом легких и вторичным сифилисом с использованием сопроводительной терапии пробиотическим препаратом БС, помимо основного лечебного эффекта (корректирующее влияние на формирующийся в процессе антибиотикотерапии дисбиоз), он оказывает определенное иммуномодулирующее действие. Оно проявляется преимущественно в фагоцитарном звене иммунной системы увеличением в крови числа активных фагоцитирующих клеток (фагоцитарный показатель) при некотором возрастании интенсивности процессов фагоцитоза (фагоцитарное число), устраняет сопутствующее традиционной терапии увеличение концентрации ЦИК и снижение содержания IgM. Применение в сопроводительной терапии комбинации БС+ИМ дополнительно стимулировало Т-лимфоцитарное звено иммунной системы, оказывало стабилизирующее влияние на фагоциты и обуславливало возрастание их антимикробного потенциала. Клинически данные эффекты сопровождались ускоренной элиминацией микобактерий или трепонем, более быстрым снятием воспалительных явлений в очагах и в конечном итоге – снижением сроков обратного развития воспалительного процесса и выздоровления больных.

Выводы

1. При проведении этиотропного лечения больных туберкулезом легких и вторичным сифилисом сопроводительная терапия препаратом-пробиотиком Бактиспорин и иммуномодулятором Иммурег оказывает стимулирующее влияние на фагоцитарное и Т- лимфоцитарное звенья иммунной системы и нормализует показатели гуморального иммунитета пациентов.

2. Клинически проведение данной сопроводительной терапии у больных активным туберкулезом обеспечивает их более быстрый перевод в группы «туберкулез в стадии затихания» и «излеченный туберкулез», сифилисом - ускоренное излечение больных с негативацией комплекса серологических реакций на сифилис к 12 неделе лечения у всех больных.

Список литературы

- Алсынбаев М.М., Медведев Ю.А., Туйгунов М.М. Биопрепараты и ведущие направления их лечебно-профилактического применения. - Уфа, - 2008. - 100 с.
- Лазарева Д.Н. Иммурег / Д.Н.Лазарева, Е.К.Алехин, В.В. Плечев, В.М. Тимербулатов, Д.В. Плечева. - Уфа, 2004. - 104 с.
- Мишин В.Ю. К вопросу об оптимизации химиотерапии больных с впервые выявленным туберкулезом легких / В.Ю. Мишин // Клинич. микробиол. и антимикроб. терапия. - 2002. - Т. 4. - №1. - С. 4-15.

5. Об утверждении протокола ведения больных «Сифилис» // Приказ МЗ РФ от 25.07.2003 г. №327.

6. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации // Приказ №109 МЗ РФ от 21 марта 2003 года. – 347 с.

7. Останин А.А. Функциональные нарушения Т-лимфоцитов у больных туберкулезом легких / А.А. Останин, Н.А. Хонина, М.Н. Норкин и др. // Rus. J. Immunol. - 2000. - № 1. - С. 53-61.

8. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. и др. Оценка иммунного статуса человека при массовых обследованиях // Методические рекомендации

для научных работников и врачей практического здравоохранения (разработаны сотрудниками Института иммунологии МЗ России) // Иммунология. - 1992. - №6. - С. 51-52.

9. Сибиряк С.В., Юсупова Р.Ш., Каюмова Э.Ю. Экспрессия Fas (APO-1/CD95) антигена на лимфоцитах периферической крови у здоровых доноров и больных инфильтративным туберкулезом легких // Rus. J. Immunol. - 1999. - №1. - С. 33-42.

10. Сивак В.В., Чеботарев В.В., Чеботарева Н.В. Сифилис в учреждениях пенитенциарной системы. - Ставрополь: ГУКБ «Типография», 2003. – 166 с.