

УДК 616.24–002.5–08:615.015.8:615.37

ИНТЕРФЕРОН γ И ИНТЕРЛЕЙКИН-4 КАК ПОКАЗАТЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

© 2007 г. Л.А. Шовкун, Н.Э. Романцева

Direct correlation connection between expressiveness of clinical displays, efficiency of treatment and level of interferon γ , and also return correlation dependence between the named parameters and a level Interleikin - 4 is revealed. It is shown, that parameters of the maintenance in whey of blood Interferon γ and Interleikin- 4 allows to predict current of tubercular process and efficiency of its treatment.

Альвеолярные макрофаги представляют первую линию защиты против микобактериальной инфекции. При фагоцитозе микобактерий туберкулеза процесс формирования фагосомы опосредован прикреплением микроорганизма к рецепторам комплемента, экспрессия которых макрофагами регулируется рядом медиаторов, включая ИФН γ и ИЛ-4. По современным представлениям Т-хелперный ответ подразделяется на Тх-1 и Тх-2 типы реакции. Тх-1 тип реакции определяет стимуляцию клеточного иммунного ответа, в то время как Тх-2 тип реакции определяет гуморальный ответ по В-типу. Цитокин Тх-2-ответа – ИЛ-4 стимулирует, а ИФН γ , наоборот, угнетает экспрессию и функцию этих рецепторов, что приводит к понижению прилипания микобактерий туберкулеза к лимфоцитам. Однако ИФН γ обладает способностью активировать микробцидные функции лимфоцитов – подавление роста микобактерий и, вероятно, киллинг. ИФН γ – важнейший медиатор макрофагальной активности, продукт активированных Тх-1 [1, 2], обладает способностью повышать антигенпрезентирующую функцию макрофагов и усиливать цитотоксические реакции [1]. К функцио-

нальным особенностям цитокинов относится дозозависимое и плеiotропное действие, т.е. способность оказывать как иммуностимулирующий, так и иммуносупрессивный эффект [1]. Нарушение их продукции, секреции, рецепции приводит к глубоким дефектам антиинфекционной защиты и усугубляет прямое повреждающее действие микобактерий туберкулеза и их токсинов на легочную ткань. Однако увеличение провоспалительных цитокинов или дисбаланс их соотношения могут играть важную роль в прогрессировании повреждения легочной ткани, усиливая агрегацию лейкоцитов к сосудистому эндотелию, привлекая в очаг воспаления избыток эффекторных клеток. Резкое повышение их уровня приводит к цитокин-опосредованному повреждению тканей [3].

Учитывая, что сверхмалые дозы лекарственных препаратов (гомеопатические препараты) также обладают дозозависимым регулирующим эффектом и влияют на иммунный статус организма, мы включили их в лечение больных туберкулезом легких на фоне стандартных режимов антибактериальной терапии. Иммуномодулирующие свойства вобэнзима позволили-

ли включить его в качестве патогенетического средства в комплексную терапию больных [4, 5].

Цель исследования – определение прогноза заболевания в зависимости от показателей ИФН γ и ИЛ-4 у больных лекарственно устойчивыми формами туберкулеза легких при назначении различных режимов лечения, а также взаимосвязи данных показателей с клиническими проявлениями и показателями эффективности лечения.

Материалы и методы

В соответствии с поставленной целью проведено клиническое рандомизированное контролируемое исследование 40 чел. Основным критерием включения в исследование явилось наличие рентгенологически подтвержденного диагноза туберкулеза легких в фазе распада с выделением лекарственно устойчивых микобактерий туберкулеза. У всех пациентов было получено добровольное информированное согласие. У 40 больных туберкулезом легких проведена проспективная рандомизация на основе метода «случайных чисел» с помощью компьютерных кодов с использованием Microsoft Office Excel 5.0. Было сформировано две группы больных: группа сравнения, больные которой получали химиотерапию согласно стандартным режимам (приказ № 109 МЗ РФ от 21.03.03 г.), и основная, больным которой на фоне стандартной химиотерапии были назначены гомеопатические препараты и вобэнзим (комбинированная терапия).

Обследование пациентов проводилось согласно приказу № 109 от 21.03.03 г. МЗ РФ «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Дополнительно определяли уровень γ -интерферона (ИФН γ) и интерлейкина-4 (ИЛ-4). Содержания в сыворотке крови ИФН γ определяли с использованием моноклональных антител тест-системой А-8752 γ -интерферон – ИФА-БЕСТ («Вектор-бест», Новосибирск). Уровень ИЛ-4 определяли с использованием моноклональных антител тест-системой А-8754 ИЛ-4-ИФА-БЕСТ («Вектор-Бест», Новосибирск).

Результаты количественных исследований подвергались статистической обработке стандартными методами, вычислялись средние арифметические, ошибки репрезентативности. Достоверность различий оценивалась по доверительному критерию Стьюдента, ранговая корреляция – по критерию ρ Спирмена.

При включении пациентов в исследование оценивали основные симптомы и проявления общей туберкулезной интоксикации. Показатели, не имеющие количественного измерения, оценивали по специально разработанной верификационной шкале баллов: 0 – отсутствие симптома; 1 – умеренно выраженный; 2 – выраженный; 3 – резко выраженный.

В основную группу вошли 20 чел, из их числа 15 мужчин (75,0 % случаев) и 5 женщин (25,0 % случаев). Средний возраст больных составил $35,1 \pm 3,2$ года. По формам туберкулеза больные распределились следующим образом: инфильтративный туберкулез – 15 чел., диссеминированный – 3, фиброзно-кавернозный – 2 чел. У всех больных основной группы при рентгенологическом исследовании выявляли инфильтрацию легочной ткани с полостями распада.

Бактериовыделение выявлено у 20 чел. (100,0 % случаев), среднее значение выраженности симптома составило $1,58 \pm 0,17$ баллов. При исследовании характера лекарственной устойчивости (ЛУ) выявлено следующее. В основной группе первичная ЛУ наблюдалась в 25,0 % случаев (5 чел.), в том числе: монорезистентность выявлена в 60,0 % случаев первичной ЛУ (3 чел.), полирезистентность – в 20,0 (1 чел.), множественная ЛУ – в 20,0 % случаев (1 чел.). Вторичная ЛУ в основной группе наблюдалась в 75,0 % случаев (15 чел.), в том числе: монорезистентность в 6,7 % случаев вторичной ЛУ (1 чел.), полирезистентность – в 20,0 (3 чел.), множественная ЛУ – в 73,3 % случаев (11 чел.).

До начала лечения общая слабость определялась у 17 больных (85,0 % случаев), среднее значение выраженности симптома составило $1,74 \pm 0,12$ баллов. Кашель с выделением мокроты выявлен у всех больных (100 % случаев), выраженность кашля составила $1,75 \pm 0,13$ баллов, интенсивность выделения мокроты – $1,89 \pm 0,18$ баллов. Одышка определялась у 18 чел. (90,0 % случаев), выраженность одышки составила $1,76 \pm 0,19$ баллов. У 17 больных (85,0 % случаев) при аускультации прослушивались сухие хрипы, выраженность симптома составила $1,75 \pm 0,18$ баллов.

В группу сравнения вошли 20 чел., из их числа 16 мужчин (80,0 % случаев) и 4 женщины (20,0 % случаев). Средний возраст больных составил $34,6 \pm 3,4$ года. Распределение по формам туберкулеза: инфильтративный туберкулез – 16 чел., диссеминированный – 3, фиброзно-кавернозный – 1 чел. У всех больных данной группы при рентгенологическом исследовании выявляли инфильтрацию легочной ткани с полостями распада. Бактериовыделение выявлено у 20 чел. (100,0 % случаев), среднее значение выраженности симптома составило $1,61 \pm 0,12$ баллов. У больных группы сравнения в 30,0 % случаев (6 чел.) наблюдалась первичная ЛУ к противотуберкулезным препаратам. Из их числа: в 50,0 % случаев первичной ЛУ (3 чел.) выявлена монорезистентность, в 33,3 (2 чел.) – полирезистентность, в 16,7 % случаев (1 чел.) – множественная лекарственная устойчивость. Вторичная ЛУ в группе сравнения наблюдалась в 70,0 % случаев (14 чел.), в том числе: в 14,3 % случаев вторичной ЛУ (2 чел.) выявлена монорезистентность, в 14,3 (2 чел.) – полирезистентность, в 71,4 % случаев (10 чел.) – множественная ЛУ. До начала лечения слабость определялась у 18 чел. (90,0 % случаев), выраженность симптома составила $1,69 \pm 0,12$ баллов. У 19 больных (95,0 % случаев) выявлен кашель с выделением мокроты, выраженность кашля составила $1,73 \pm 0,14$ баллов, интенсивность выделения мокроты – $1,85 \pm 0,16$ баллов. Одышка выявлена у 17 больных (85,0 % случаев), выраженность одышки составила $1,72 \pm 0,18$ баллов. При аускультации у 16 больных (80,0 % случаев) прослушивались сухие хрипы, выраженность симптома составила $1,72 \pm 0,17$ баллов.

По возрасту, полу, распространенности туберкулезных изменений в легких, выраженности клинических симптомов сформированные группы однородны. Статистическая обработка данных, проведенная с помощью компьютерной программы Microsoft Office Excel 2003 в системе Windows XP, не выявила различий по

изучаемым признакам ($p > 0,05$). Результаты обследования приведены в табл. 1.

После проведения клинико-лабораторного и рентгенологического обследования больным обеих групп была назначена стандартная противотуберкулезная терапия. Больным основной группы на фоне стандартного лечения дополнительно были назначены: гомеопатический комплекс из 7 компонентов (приоритетная заявка № 2006125950(028144), решение о выдаче патента на изобретение от 10.01.07 г.) по 5 крупинок 3 раза в день и вобэнзим по 1 таблетке 3 раза в день.

Результаты и обсуждение

Результаты проводимого лечения оценивали через 4 мес. от начала противотуберкулезной терапии по выраженности клинических проявлений, интенсивности бактериовыделения, рассасыванию инфильтративных изменений в легких и закрытию полостей распада. Кроме того, проведена сравнительная оценка уровня ИЛ-4 и ИФН γ больных основной группы и группы сравнения до и после 4 мес. лечения. В результате проведенного лечения у больных основной группы слабость сохранялась в 15,0 % случаев (3 чел.), выраженность симптома в баллах снизилась до $1,12 \pm 0,11$ баллов. Одышка была в 25,0 % случаев (5 чел.), выраженность – $1,25 \pm 0,12$ баллов, кашель продолжался в 20,0 % случаев (4 чел.), выделение мокроты – в 10,0 % случаев (2 чел.). Выраженность кашля составила $1,01 \pm 0,08$ баллов, выделения мокроты – $1,02 \pm 0,10$ баллов. Сухие хрипы в легких сохранялись

в 15,0 % случаев (3 чел.), их выраженность в баллах составила $1,00 \pm 0,01$. В группе сравнения слабость наблюдалась у 12 чел. (60,0 % случаев), выраженность симптома составила $1,54 \pm 0,13$ баллов. Одышка была у 10 чел. (50,0 % случаев), выраженность одышки – $1,68 \pm 0,16$ баллов. Кашель сохранялся у 12 больных (60,0 % случаев), выраженность кашля составила $1,71 \pm 0,15$ баллов, выделение мокроты имело место у 10 больных (50,8 % случаев), интенсивность выделения мокроты – $1,77 \pm 0,14$ баллов. При аускультации сухие хрипы прослушивались у 8 больных (40,0 % случаев), среднее значение выраженности симптома составило $1,67 \pm 0,12$ баллов. Результаты лечения представлены в табл. 2.

Через 4 мес. от начала комбинированной терапии у 16 больных основной группы (80,0 % случаев) достигнуто абациллирование, у 4 бактериовыделение сохранялось, но выраженность симптома снизилась до $1,10 \pm 0,08$ баллов. В группе сравнения бактериовыделение продолжалось у 11 больных (55,5 % случаев), среднее значение интенсивности бактериовыделения составило $1,61 \pm 0,13$ баллов, абациллировано 9 больных (44,5 % случаев). Инфильтративные изменения в легких рассосались у 9 больных основной группы (44,5 % случаев) и у 3 группы сравнения (15,0 % случаев). Среднее значение выраженности инфильтративных изменений у больных группы сравнения составило $1,61 \pm 0,14$ баллов, у больных основной группы – $1,21 \pm 0,11$ баллов. В основной группе полости распада закрылись у 9 больных (44,5 % случаев), в группе сравнения – у 3 (15 % случаев).

Таблица 1

Основные клинические проявления у больных с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза легких и их динамика в процессе лечения стандартным и комбинированным режимами

Клиническое проявление	Основная группа (n = 20 чел.)				Группа сравнения (n = 20 чел.)			
	Наличие симптома, абс.(%)		Выраженность симптома в баллах (M $\pm$ m)		Наличие симптома, абс.(%)		Выраженность симптома в баллах (M $\pm$ m)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Слабость	17 (85,0)*	3 (15,0)**	$1,74 \pm 0,12^*$	$1,12 \pm 0,11^{**}$	18 (90,0)*	12 (60,0)**	$1,69 \pm 0,12^*$	$1,54 \pm 0,13^{**}$
Одышка	18 (90,0)*	5 (25,0)**	$1,76 \pm 0,19^*$	$1,25 \pm 0,12^{**}$	17 (85,0)*	10 (50,0)**	$1,72 \pm 0,18^*$	$1,68 \pm 0,16^{**}$
Кашель	20 (100,0)*	4 (20,0)**	$1,75 \pm 0,15^*$	$1,01 \pm 0,08^{**}$	19 (95,0)*	12 (60,0)**	$1,73 \pm 0,14^*$	$1,71 \pm 0,15^{**}$
Выделение мокроты	20 (100,0)*	2 (10,0)**	$1,89 \pm 0,18^*$	$1,02 \pm 0,10^{**}$	19 (95,0)*	10 (50,0)**	$1,85 \pm 0,16^*$	$1,78 \pm 0,14^{**}$
Сухие хрипы	17 (85,0)*	3 (15,0)**	$1,75 \pm 0,18^*$	$1,00 \pm 0,01^{**}$	16 (80,0)*	8 (40,0)**	$1,72 \pm 0,17^*$	$1,67 \pm 0,12^{**}$
Бактериовыделение	20 (100,0)*	4 (20,0)**	$1,58 \pm 0,17^*$	$1,10 \pm 0,08^{**}$	20 (100,0)*	11 (55,5)**	$1,61 \pm 0,12^*$	$1,57 \pm 0,13^{**}$
Инфильтрация легочной ткани	20 (100,0)*	11 (55,5)*	$1,63 \pm 0,18^*$	$1,21 \pm 0,11^{**}$	20 (100,0)*	17 (80,0)**	$1,64 \pm 0,16^*$	$1,61 \pm 0,14^{**}$
Распад легочной ткани	20 (100,0)*	11 (55,5)**	$1,74 \pm 0,13^*$	$1,24 \pm 0,12^{**}$	20 (100,0)*	17 (80,0)**	$1,73 \pm 0,16^*$	$1,80 \pm 0,14^{**}$

* – уровень статистической значимости различий между основной группой и группой сравнения до начала терапии – $p > 0,05$, т.е. по сравниваемым признакам группы однородны; ** – уровень статистической значимости различий между основной группой и группой сравнения после проведения стандартной и комбинированной терапии $p < 0,05$, т.е. различия между группами статистически достоверны.

Таблица 2

Эффективность лечения больных лекарственно устойчивыми формами туберкулеза легких стандартной и комбинированной терапией

Контингент больных	Абациллирование, абс.(%) $P \pm m$	Рассасывание инфильтрации в легких, абс.(%) $P \pm m$	Закрытие полостей распада в легких, абс.(%) $P \pm m$
Основная группа (n = 20 чел.)	16 (80,0 $\pm$ 9,17) *	9 (44,5 $\pm$ 11,37)*	9 (44,5 $\pm$ 11,37)*
Группа сравнения (n = 20 чел.)	9 (44,5 $\pm$ 11,37)*	3 (15,0 $\pm$ 8,19)*	3 (15,0 $\pm$ 8,19)*

* – уровень статистической значимости различий между основной группой и группой сравнения после проведения стандартной и комбинированной терапии – $p < 0,05$.

Среднее значение выраженности полостных изменений в основной группе составило $1,24 \pm 0,11$ баллов, в группе сравнения – $1,80 \pm 0,14$ (табл. 2). Как видно из представленной таблицы, при включении в схему лечения гомеопатических препаратов и вобэнзима показатель абациллирования увеличился в 1,8 раза, рассасывание инфильтративных изменений в легких и закрытие полостей распада – в 2,9.

При исследовании показателей ИЛ-4 и ИФН γ выявлено, что у больных обеих групп содержание ИФН γ было ниже нормальных значений, а уровень ИЛ-4 повышен. До начала терапии показатели больных основной группы и группы сравнения не имели достоверных отличий. Через 4 мес. проведения комбинированной терапии у больных основной группы отмечено достоверное повышение уровня ИФН γ и снижение уровня ИЛ-4. У больных группы сравнения через 4 мес. проведения стандартной терапии содержание ИФН γ еще более снизилось, а уровень ИЛ-4 повысился (табл. 3).

Таким образом, выявлено, что понижение уровня ИФН γ и повышение уровня ИЛ-4 у больных с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза легких соответствуют активности туберкулезного процесса, наличию выраженных клинических проявлений, неблагоприятному прогнозу течения заболевания и хронизации процесса. При лечении этих больных стандартными схемами химиотерапии наблюдается усиление отклонений обоих показателей, тогда как у больных, получивших дополнительно гомеопатические препараты и вобэнзим, отмечена нормализация уровней ИФН γ и ИЛ-4. Одновременно у этой группы больных выявлена положительная клиническая, рентгенологическая и бактериологическая динамика в большей части наблюдений и более выраженная, чем в группе сравнения. Повышение эффективности лече-

ния в основной группе связано, вероятно, с влиянием гомеопатических препаратов и вобэнзима на Тх-1-иммунный ответ, опосредованный ИФН γ и ИЛ-4. Проведенная статистическая обработка данных показала, что связь между клиническими проявлениями, эффективностью лечения и уровнем ИФН γ и ИЛ-4 статистически достоверна (критерий Спирмена $p > 0,95$). Показано, что повышение уровня ИФН γ и понижение ИЛ-4 прогнозирует повышение эффективности лечения больных лекарственно устойчивыми формами туберкулеза легких, а понижение уровня ИФН γ и повышение ИЛ-4 говорит о неблагоприятном прогнозе и последующей хронизации туберкулезного процесса.

Наши результаты подтверждают имеющиеся данные [6] об обратной корреляционной зависимости между содержанием ИФН γ и ИЛ-4 и свидетельствуют о стимуляции Тх-1 типа клеточной реакции в результате подавления системы генерирования ИЛ-4 при добавлении гомеопатических препаратов и вобэнзима к стандартному лечению. Так, в исследованиях [7, 8] доказано иммуномодулирующее действие гомеопатических препаратов, которое реализуется через активацию Th-3 клеток. Гомеопатические препараты обладают возможностью восстановления нарушенного гомеостаза на уровне регуляции высших отделов центральной нервной системы и иммунологического состояния организма [9].

Таблица 3

Динамика содержания в сыворотке крови больных лекарственно устойчивыми формами туберкулеза ИФН γ и ИЛ-4 при лечении стандартными режимами и комбинированной терапией

Показатель		Основная группа (n=20 чел.)		Группа сравнения (n=20 чел.)		Здоровые доноры (n=20 чел.)
		до лечения (M $\pm$ m)	после лечения (M $\pm$ m)	до лечения (M $\pm$ m)	после лечения (M $\pm$ m)	
ИФН γ	Количество больных с уровнем выше нормы, абс.(%)	4 (20,0)*	19 (95,0)**	5 (25,0)*	7 (35,0)**	–
	Средний уровень (пг/мл)	2,5 $\pm$ 0,51*	8,6 $\pm$ 0,32**	2,7 $\pm$ 0,48*	2,8 $\pm$ 0,38**	9,4 $\pm$ 0,8
ИЛ-4	Количество больных с уровнем выше нормы, абс.(%)	19 (95,0)*	3 (15,0)**	18 (90,0)*	16 (80,0)**	–
	Средний уровень (пг/мл)	13,6 $\pm$ 1,6 *	7,9 $\pm$ 1,5**	12,9 $\pm$ 1,7*	11,3 $\pm$ 1,6 **	6,5 $\pm$ 1,7

* – уровень статистической значимости различий – $p > 0,05$, группы наблюдения по сравниваемым показателям однородны;

** – уровень статистической значимости различий – $p < 0,05$, различия между группами статистически достоверны.

Из вышеизложенного следует, что одновременное применение гомеопатических препаратов и вобэнзима на фоне стандартной терапии у больных лекарственно устойчивым туберкулезом легких улучшает клиническое течение и уменьшает симптомы туберкулезной интоксикации в сравнении с использованием только стандартных режимов.

При включении в схему лечения больных лекарственно устойчивыми формами туберкулеза легких гомеопатических препаратов и вобэнзима показатель абациллирования увеличивается в 1,8 раза, рассасывание инфильтративных изменений в легких и закрытие полостей распада – в 2,9.

Выявлена прямая корреляционная связь между выраженностью клинических проявлений, эффективностью лечения и уровнем ИФН γ , а также обратная корреляционная зависимость между названными показателями и уровнем ИЛ-4. Показано, что показатели содержания в сыворотке крови ИФН γ и ИЛ-4 позволяет прогнозировать течение туберкулезного процесса и эффективность его лечения.

Литература

1. *Poÿt A.* Иммунология: Пер. с англ. М., 2002. С. 89.
2. *Ponvert Cl.* // Rev. Fr. Allergol. 1997. Vol. 37. № 1. P. 36–55.
3. *Theilmann L et al.* // Pneumologie. 1990. Bd 44. № 4. P. 735–738.
4. *Gebauer F. et al.* Enhancement of immune complex binding to cells by proteolytic enzymes // 11th International Congress on Biological Response Modifiers. Jan. 29–31. San Diego, 1993.
5. *Steffen C., Mencil J.* Grunlagenuntersuchung zur Enzymtherapie bei Immunkomplexen in der Niere durch oral applizierte Enzyme. Winer klin. Wschr. 1999. С. 523.
6. *Хаитов Р.М.* Иммунология. М., 2000. С. 433.
7. *Дегтярева Е.А.* // Гомеопатические комплексы и натуропатические препараты в иммунореабилитации и реабилитации больных: Материалы симп. Испания, 1999. С. 35–36.
8. *Weiner H.L. et al.* // FASEB Journal. 1996. P. 1–148.
9. *Неговский В.А.* Посттравматическая болезнь. М., 1987. С. 480.