

Е.М. Жукова, В.А. Краснов, Т.И. Петренко

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРФЕРОНА- $\alpha$   
В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

Новосибирский НИИ туберкулеза (Новосибирск)

*Изучено влияние интерферона- $\alpha$  на результаты лечения больных туберкулезом легких с признаками иммунного дисбаланса. Отбор пациентов в группы сравнения проводили согласно критериям проспективного когортного исследования. 35 больных основной группы в дни химиотерапии (2 раза в неделю) получали интерферон- $\alpha$  по 3 млн. МЕ ректально. Средняя продолжительность курса интерферонотерапии – 6 месяцев. 35 пациентов контрольной группы иммуномодулятор не получали. Применение иммунохимиотерапии повысило эффективность лечения, что выразилось в увеличении частоты закрытия полостей распада (на 26,3 %); сокращении сроков нормализации температуры тела, показателей гемограммы; восстановлении иммунного дисбаланса (в 60 % случаях).*

**Ключевые слова:** интерферон- $\alpha$ , иммунохимиотерапия, эффективность лечения

**INTERFERON- $\alpha$  APPLICATION  
IN THERAPY OF PULMONARY TUBERCULOSIS SUFFERERS**

Е.М. Zhukova, V.A. Krasnov, T.I. Petrenko

Novosibirsk State TB Research Institute, Novosibirsk

*The influence of interferon- $\alpha$  on pulmonary TB patients with signs of immune disbalance was studied. Patients selection in comparison groups was conducted according to a prospective cohort study criteria. 35 patients of main group received interferon- $\alpha$  3 millions IU rectally along with chemotherapy drugs (2 times a week). The mean length of interferon therapy course was 6 months. 35 patients of control group did not receive immunomodulator. Immunochemotherapy application rose treatment efficiency which was expressed in increased destruction cavities closing rate (on 26,3 %), periods of body temperature normalisation shortening; hemogram parameters improvement; immune disbalance recovery (in 60 % cases).*

**Key words:** interferon- $\alpha$ , immunochemotherapy, treatment efficiency

**ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время перспективным направлением в клинической медицине является интерферонотерапия. Лейкинферон стал уже традиционным иммуномодулятором при химиотерапии больных туберкулезом легких с признаками иммунного дисбаланса [1, 2, 6, 7]. Практически отсутствуют рекомендации по применению во фтизиатрии других интерферонов, в том числе реаферона (интерферона- $\alpha$ ). Действие его как инициатора сбалансированной продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, доказанное ранее при различных видах инфекционной патологии [3, 4, 5, 8], явилось патогенетическим обоснованием использования препарата у больных туберкулезом легких.

**Цель исследования:** оценить влияние длительной иммунотерапии интерфероном- $\alpha$  на эффективность лечения больных туберкулезом легких с признаками иммунного дисбаланса.

**МЕТОДИКА**

Иммунологическое обследование включало количественную оценку лимфоцитов и их субпопуляций, несущих молекулы CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> с помощью моноклональных антител, меченных флюорохромами отечественного и иностранного производства. Использовали тест-системы Simultest (BD Pharmigen, США). Функциональную активность фагоцитарного звена оце-

нивали определением гранулоцитов и моноцитов, поглотивших латекс, меченый ФИТЦ, экспрессии молекул HLA-DR («Сорбент», Россия) на моноцитах; активированной и спонтанной люцигенинзависимой хемилюминесценции нейтрофилов. Хемилюминесценцию нейтрофилов крови проводили на анализаторе Fluogscan FL (Labsystem, Финляндия) с использованием люминола, в качестве индуктора – опсонизированный зимозан. Контролем результатов иммунологических тестов служили данные обследования доноров (n = 109).

В исследовании на основании добровольного информированного согласия участвовали 70 больных. Преобладали пациенты в возрасте до 50 лет – 62 человека (88,6 %). Мужчин было 44 (62,9 %), женщин – 26 (37,1 %). Туберкулез легких был впервые выявлен у 60 больных (85,7 %), рецидив заболевания – у 3 (4,3 %) и туберкулез с давностью заболевания более 1 года – у 7 (10 %). Инфильтративный туберкулез наблюдался у 44 пациентов (62,9 %), диссеминированный – у 9 (12,9 %), фиброзно-кавернозный – у 11 (15,7 %), очаговый – у одного (1,4 %), казеозная пневмония – у 4 (5,7 %), туберкулема – у одного (1,4 %).

Патологический процесс в легочной ткани носил распространенный характер с поражением 1 – 2 долей у 27 больных (38,6 %), а 3 долей и более – у 28 (40 %). Протяженность процесса 1 – 3 сегмента отмечали лишь в 15 случаях (21,4 %). Большинство пациентов (77,1 %) было бактериовыделителями.

Среди выделенных культур у 43 больных (79,6 %) была установлена лекарственная устойчивость, у 24 пациентов (44,4 %) – множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза. Деструктивные изменения в легких выявлены у 60 человек (85,7 %), причем у 26 (37,1 %) – множественные полости.

Больные 2 раза в неделю получали внутрь пиразинамид из расчета 25 мг/кг, спустя 1 час – внутримышечно стрептомицин в дозе 16 мг/кг и еще через 1 час – внутривенно капельно изониазид 12 мг/кг, а затем рифампицин 10 мг/кг. Проводилась патогенетическая терапия антиоксидантами ( $\alpha$ -токоферола ацетат, тиосульфат натрия, аскорбиновая кислота, аскорутин).

В исследование включены пациенты с туберкулезом легких с наличием иммунного дисбаланса, критерием которого было снижение одного, двух или трех показателей: CD3<sup>+</sup>-клеток, общего числа лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса – соотношения лимфоцитов CD4/CD8. Отбор больных в группы сравнения проводили согласно критериям проспективного когортного исследования. 1-я группа (основная) – 35 пациентов, которым применяли дополнительно интерферон- $\alpha$ . Другие 35 пациентов, которые не получали иммуномодулятор, составили 2-ю группу (контроль). Интерферон назначали по разработанной нами схеме: 3 млн МЕ сухого вещества, растворенного в 100 мл физиологического раствора, вводили ректально 2 раза в неделю в дни применения противотуберкулезных препаратов на протяжении стационарного этапа лечения. Средняя продолжительность курса – 6 месяцев. Переносимость такой терапии была хорошей: не наблюдали ни одного случая развития побочных реакций на фоне лечения интерфероном- $\alpha$  при его ректальном введении.

Ректальное назначение интерферона- $\alpha$  при патологии легких считаем обоснованным и целесообразным, поскольку лекарственные препараты, вводимые в прямую кишку, после всасывания через систему геморроидальных вен поступают

во внутреннюю подвздошную вену и, затем – в нижнюю полую вену, в правые отделы сердца и в легочную ткань, минуя портальную венозную систему. Это позволяет несколько отсрочить инактивацию интерферона- $\alpha$  ретикуло-эндотелиальной системой печени. Лекарство быстро достигает пораженного органа в неизменном виде.

Для подтверждения целесообразности ректального назначения интерферона- $\alpha$  у 10 пациентов определяли содержание интерферона- $\alpha$  в сыворотке крови при помощи набора моноклональных антител «альфа-Интерферон – ИФА-БЕСТ». На рисунке 1 изображена динамика содержания интерферона- $\alpha$  в сыворотке крови 10 пациентов в начале терапии интерфероном- $\alpha$  и у этих же 10 больных – спустя 2 месяца лечения. Интерферон- $\alpha$  определяли до его введения (0 точка) и спустя 30, 60, 90 и 120 минут после его введения. Из данных, представленных на рисунке 1, видно, что спустя 2 месяца лечения интерфероном- $\alpha$  его концентрации в сыворотке крови были выше и подвергались меньшим колебаниям, чем у тех же пациентов в начале терапии.

Известно, что применение интерферона- $\alpha$  может привести к наработке аутоиммунных антител, что снижает эффективность лечения, а в отдельных случаях способствует развитию аутоиммунных заболеваний. Индукция антител зависит от нескольких факторов, которые включают, во-первых, тип препарата (рекомбинантный или человеческий), назначение и продолжительность лечения, вид заболевания.

Было предпринято исследование по определению в динамике уровня содержания аутоиммунных антител к интерферону- $\alpha$  в сыворотке крови 10 пациентов, лечившихся им, как одно из доказательств ответной реакции организма человека на поступление данного препарата в условиях ректального режима введения. До его назначения и спустя 2 месяца терапии у 10 пациентов определяли уровень антител к интерферону- $\alpha$  в сыворотке крови при помощи набора реагентов «альфа-Интерферон-

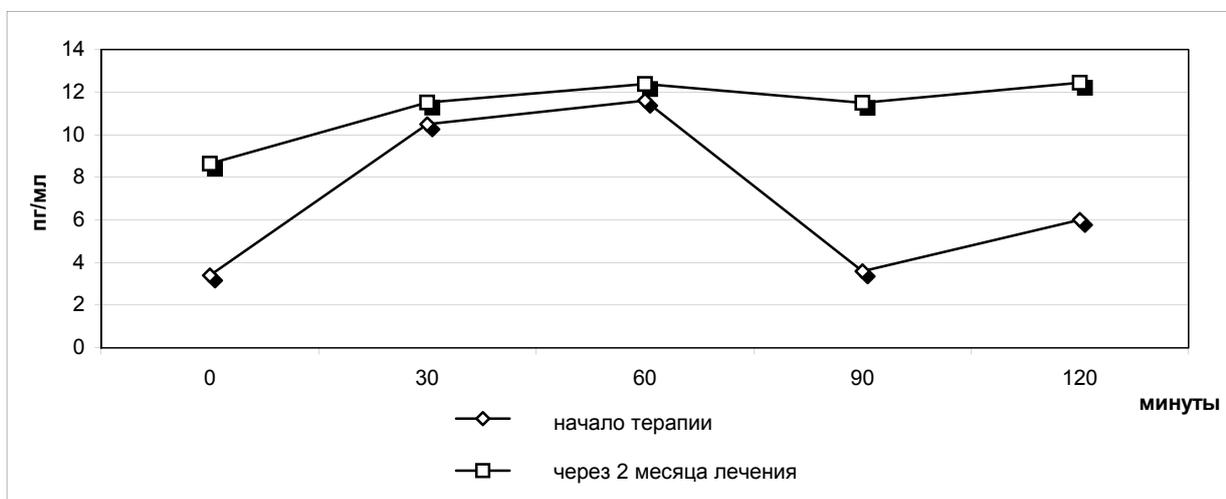


Рис. 1. Концентрации интерферона- $\alpha$  в сыворотке пациентов в начале терапии интерфероном- $\alpha$  и спустя 2 месяца лечения.

аутоиммунные антитела – ИФА-БЕСТ». Исходно уровень антител к интерферону-α в сыворотке крови у 10 больных туберкулезом легких составил  $3,7 \pm 1,07$  нг/мл; спустя 2 месяца отметили его статистически значимое повышение  $5,5 \pm 0,9$  нг/мл,  $p = 0,05$  (**u-критерий Манна – Уитни**). Полученные лабораторные данные указывают не только на присутствие вводимого ректально интерферона-α в организме, но и на его активное влияние на иммунную систему человека, приводящее к выработке антител.

Статистическую обработку данных выполняли в пакете SPSS 12.0 (SPSS Inc.). При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц MS Excel 7.0. Достоверность различий проверяли при помощи  $\chi^2$  Пирсона, u-критерия Манна – Уитни. Статистическая значимость различий принималась при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Использование интерферона-α в комплексной терапии больных туберкулезом легких позволило добиться выраженной положительной клинической и рентгенологической динамики. Через 3 месяца лечения симптомы интоксикации исчезли у 26 больных (81,3 %) основной группы и лишь у 18 (56,3 %) – контрольной ( $p < 0,03$ ). Под влиянием интерферона-α отмечено укорочение сроков нормализации температуры тела и СОЭ на 1,5 недели и 1,2 месяца, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Нами не обнаружено различие между группами сравнения по частоте и срокам прекращения бактериовыделения. Инволюция специфических изменений в легочной ткани значительно успешнее происходила в 1-й группе, чем во 2-й: при контроле через 3 месяца рассасывание инфильтрации и очагов установлено у 24 (68,6 %) и у 16 (45,7 %) больных, соответственно,  $p < 0,05$ . Сходную тенденцию прослеживали и в динамике закрытия полостей распада (единственной или одной из полостей). К 4-му месяцу исследования в основной группе закрытие каверн достигнуто в большем числе случаев, чем в контрольной – (40,6 и 10,7 %, соответственно,  $p < 0,02$ ). При выписке из стационара исчезнове-

ние полостных изменений констатировано у 90,6 % больных 1-й группы и лишь у 64,3 % – 2-й группы,  $p < 0,03$ .

Динамика иммунологических показателей в процессе лечения больных оппозиционных групп представлена в таблице 1. До лечения у больных обеих групп по сравнению с донорами отмечалось снижение содержания Т-лимфоцитов, сопровождающееся дисбалансом субпопуляций Т-лимфоцитов (уменьшением CD4<sup>+</sup>-клеток, соотношения CD4/CD8), а также значительные изменения функции фагоцитарного звена (уменьшение относительного количества латекс-ФИТЦ моноцитов и нейтрофилов; снижение среднего значения АЛЦХН/СЛЦХН и высокоэкспрессирующих HLA-DR моноцитов ( $p < 0,001 - 0,01$ ). Выявленные дисбаланс Т-клеточного и дисфункции фагоцитарного звеньев иммунитета у пациентов 1-й и 2-й групп являются закономерными для туберкулезного процесса.

Данные таблицы 1 свидетельствуют о нормализации содержания CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4/CD8 и увеличении CD3<sup>+</sup> на фоне интерферонотерапии в 1-й группе. В оппозиционной 2-й группе в процессе химиотерапии обнаружено увеличение CD4<sup>+</sup>. Следует отметить, что иммунный дисбаланс у больных туберкулезом легких 2-й группы носил стойкий характер и сохранялся через 6 месяцев лечения в виде значительного снижения CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4/CD8, существенных изменений фагоцитарного звена. Длительная иммунотерапия привела к нормализации показателей Т-клеточного звена иммунитета у 60 % пациентов (в контроле – у 31,4 %,  $p < 0,02$ ), создавая условия для благоприятного течения туберкулеза.

Использование интерферона-α в комплексной терапии больных туберкулезом легких способствовало интенсификации репаративных процессов в легочной ткани. Полученные данные подтверждает выполненное в Новосибирском НИИ туберкулеза исследование операционного материала легких у больных туберкулезом органов дыхания, пролеченных интерфероном-α, свидетельствующее об ускорении рассасывания воспалительных участ-

**Таблица 1**

**Динамика иммунологических показателей у больных 1 и 2 групп**

Показатели	Доноры (n = 109)	1 группа (n = 35)		p	2 группа (n = 35)		p
		до лечения	через 6 мес.		до лечения	через 6 мес.	
Лимфоциты (в мм <sup>3</sup> )	1881 ± 80	1857 ± 120	2399 ± 146	< 0,01	1961 ± 149	2156 ± 169	> 0,05
CD3 <sup>+</sup> (%)	67,3 ± 0,5	57,6 ± 1,8	63,9 ± 1,6	< 0,01	58,1 ± 1,5	59,1 ± 2,1	> 0,05
CD4 <sup>+</sup> (%)	38,8 ± 0,6	32,7 ± 1,5	37,9 ± 1,5	< 0,05	28,9 ± 1,1	34,2 ± 1,8	< 0,05
CD8 <sup>+</sup> (%)	24,7 ± 0,6	29,8 ± 1,9	26,2 ± 1,1	> 0,05	32 ± 1,7	28,6 ± 1,6	> 0,05
CD4/CD8	1,7 ± 0,06	1,22 ± 0,1	1,54 ± 0,1	< 0,05	1,04 ± 0,1	1,3 ± 0,1	> 0,05
CD20 <sup>+</sup> (%)	11,2 ± 0,3	12,2 ± 1,2	12,5 ± 1,1	> 0,05	11,7 ± 0,9	13,4 ± 1,3	> 0,05
CD16 <sup>+</sup> (%)	18,8 ± 0,7	22,3 ± 1,9	20,8 ± 1,6	> 0,05	23,1 ± 2	17,4 ± 2,2	> 0,05

**Примечание:** жирным шрифтом выделены значения показателей больных, статистически значимо различающиеся с показателями доноров ( $p < 0,05$ ).

ков, более полноценном заживлении и восстановлении измененных структур легочной ткани под влиянием интерферона.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение интерферона- $\alpha$  в терапии пациентов туберкулезом легких повышает эффективность лечения, что выражается в увеличении частоты закрытия полостей распада (на 26,3 %), укорочении сроков нормализации температуры тела, показателей гемограммы, восстановлении иммунного дисбаланса (в 60 % случаев).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Габараев А.С. Роль патологии трахеобронхиального дерева в эффективности лечения больных туберкулезом легких, вызванным лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 24 с.

2. Ерохин В.В. и др. Лейкинферон в комплексной терапии остро прогрессирующего туберкулеза легких // Пробл. туб. — 2004. — № 10. — С. 10—15.

3. Змызгова А.В. Интерферонотерапия вирусных гепатитов: Пособие для врачей. — Новосибирск: Вектор-фарм, 2002. — 109 с.

4. Кузнецов В.П. Интерфероны в каскаде цитокинов: исторический и современный аспекты // Антибиотики и химиотерапия. — 1998. — № 43 (5). — С. 28—40.

5. Малиновская В.В. Новый отечественный комплексный препарат виферон и его применение в перинатологии и педиатрии при инфекционной патологии // Российский Вестник перинатологии и педиатрии. — 1999. — Т. 44, N 3. — С. 36—43.

6. Челнокова О.Г. Особенности диагностики и лечения остро прогрессирующих деструктивных форм туберкулеза легких: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2007. — 46 с.

7. Giosuè S. et al. Effects of aerosolized interferon- $\alpha$  in patients with pulmonary tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 158. — P. 1156—1162.

8. Zein N.N. Interferons in the management of viral hepatitis // Cytokines Cell. Mol. Ther. — 1998. — Vol. 4. — P. 229—241.

#### Сведения об авторах

**Жукова Елена Михайловна** — ведущий научный сотрудник ФГУ «ННИИТ» Минздравсоцразвития России, д.м.н. (630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81а; факс/тел.: 8-383-203-86-75, р.тел.: 8-383-203-86-57, 8-913-754-83-48; e-mail: 2749398@ngs.ru)

**Краснов Владимир Александрович** — директор ФГУ «ННИИТ» Минздравсоцразвития России, д.м.н., профессор (630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81а; e-mail: nniit@sibnet.ru)

**Петренко Татьяна Игоревна** — заместитель директора по науке ФГУ «ННИИТ» Минздравсоцразвития России, д.м.н. (630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81а; e-mail: tpetrenko@nsk-niit.ru)