

Р.Х. Гисматов, Ю.А. Медведев, М.М. Алсынбаев, С.И. Рахматуллин
**КОРРЕКЦИЯ БЕТАЛЕЙКИНОМ ИММУНОГЕНЕЗА ПРИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
 ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С «ГУМОРАЛЬНЫМ» ТИПОМ ПРИОБРЕТЕННОГО
 ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ИММУНИТЕТА**

*Федеральная Служба Исполнения Наказаний МЮ РФ,
 Филиал ФГУП «НПО «Микроген» МЗ и СР РФ «Иммунопрепарат», г. Уфа*

Среди 90 обследованных больных активным туберкулезом легких выделена группа из 27 пациентов с формирующимся «гуморальным» типом приобретенного противотуберкулезного иммунитета, с высоким содержанием в крови антител против микобактерий, использование в терапии цитокин – содержащего препарата беталейкин обеспечивало коррекцию изменений ведущих показателей иммунного статуса, снижение уровня циркулирующих АТМК и улучшение клинико-лабораторных показателей эффективности лечения больных.

Ключевые слова: туберкулез, иммунный ответ, иммуномодулятор.

R.H. Gismatov, Ju.A. Medvedev, M.M. Alsinbaev, S.I. Rakhmatullin
**CORRECTION WITH BETALEUKIN IMMUNOGENESIS EFFECT IN THERAPY
 OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS LUNGS.WITH «HUMORAL» TYPE
 OF ACQUIRE ANTITUBERCULOSIS IMMUNITY**

Amongst 90 of investigated patients with active tuberculosis of lungs were reveal the group of 27 patients with forming «humoral» type of acquire immunity, with high maintenance in blood the antibodies against mycobacteria. The use in therapy cytokin – content preparate betaleukin provide to correction the chief exponents of immune status, reduce the content of circulate antibodies and improve clinico-laboratory indexes of effectivity to cure of the patients.

Keywords: tuberculosis, immune respons, immunomodulators.

В течение туберкулеза имеют место различные иммунопатологические проявления, в том числе и связанные с нарушениями характера иммунной реакции хозяина в отношении возбудителя инфекции. При этом у больных вместо протективного в отношении микобактерий клеточно – опосредованного иммуногенеза под влиянием генетических или экзогенных факторов формируется «гуморальный» тип иммунного ответа с интенсивным накоплением антител, не обеспечивающих достаточной защиты при туберкулезе [1,9,10,11]. Нами исследована частота появления таких больных при туберкулезе легких среди лиц, находящихся в местах лишения свободы, и возможность коррекции у них характера иммуногенеза с использованием цитокинового препарата «Беталейкин» (БЛ), хорошо зарекомендовавшего себя как средства иммунокоррекции, в том числе и при лечении туберкулеза [3,8].

Материал и методы

Исследование проведено в процессе лечения 90 больных активным туберкулезом легких, поступивших в места заключения для отбывания наказания, на базе лечебного учреждения УЕ 394/19 Федеральной Службы Исполнения Наказаний МЮ РФ по Республике Башкортостан. В соответствии с существующими приказами диагностика проводилась клиническими и рентгенологическими методами, а также путем микробиологического исследования регистрацией наличия (БК+)

или отсутствия (БК-) микобактерий в мокроте. Диагностические мероприятия проводились в соответствии с принятыми в настоящее время нормативными документами. В ходе обследования всем больным был выставлен диагноз «Инфильтративный туберкулез в фазе распада и обсеменения (БК+)» (ГДУ I, II). У всех больных определяли сенсibilизацию к туберкулину пробой Манту (РМ) и, кроме того, в крови выявляли «суммарное содержание» антител против антигенов микобактерий (АТМБ) с помощью наборов ИФА спектрофотометрически в соответствии с рекомендациями (Вектор-Бест) с регистрацией уровня антител по оптической плотности (единицы оптической плотности – ОП) как «отрицательный» (ОП ниже 0,337), «сомнительный» (ОП 0,337-0,439) и «критический» (ОП выше 0,439) [7]. Оценка иммунного статуса больных до и после лечения проводилась общепринятыми методами [5]. Концентрацию в крови фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) и интерлейкина 10 (ИЛ-10) определяли с помощью реакций иммуноферментного анализа (ИФА) твердофазным методом с помощью тест-систем Вектор-Бест (пг/мл) [6].

Всем больным проводилась терапия традиционными методами – назначением для лечения туберкулеза только препаратов химиотерапии согласно утвержденным стандартам, а также пробиотиком БС в качестве средства сопроводительной терапии [2,3,4]. При выявлении у больных признаков формирова-

ния приобретенного противотуберкулезного иммунитета «гуморального» типа, кроме того, в качестве иммуномодулятора дополнительно использовали БЛ.

Оценка результативности лечения осуществлялась в динамике по результатам обзорной рентгенографии органов грудной клетки, веса и интоксикации пациентов, проводившихся до и через 6 недель после начала комплексного лечения, а также по результатам бактериологического обследования мокроты на выделение микобактерий туберкулеза.

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

При исследовании специфической реактивности в отношении туберкулеза до лече-

ния у всех больных отмечена позитивная РМ, а у 36 больных (40%) она имела резко выраженный характер. АТМБ в крови были выявлены у 27 больных (30%) в концентрациях «сомнительная» - 9 (10%) и «критическая» - 18 (20%). Из числа больных с выявленными в крови АТМБ резко выраженная РМ отмечена только у одного больного с «сомнительной» их концентрацией.

При оценке изменений профиля цитокинового статуса пациентов установлено, что концентрация в крови противовоспалительного цитокина ИЛ-10 ни у одного из обследованных больных не превышала нормальной и была менее 20 пг/мл. Содержание связанного с клеточным иммуногенезом ведущего провоспалительного цитокина ФНО- α была выше нормальной (более 6 пг/мл) у 10 пациентов (33,3%) из числа больных с резко выраженной РМ и без АТМБ (только один из них с «сомнительной» реакцией на АТМБ).

Таблица 1

Показатели иммунного статуса ($M \pm m$) больных туберкулезом легких в местах лишения свободы в группах с повышенным содержанием в крови антител против антигенов микобактерий (+АТМБ) и в его отсутствии (-АТМБ) до лечения.

Показатели иммунограммы	Норма (n=50)	+ АТМБ (n=27)	- АТМБ (n=63)
Лейкоциты (10^9 /л)	5,28±0,52	8,14±0,98*	8,26±1,32*
Нейтрофилы (10^9 /л)	3,38±0,62	5,62±1,62*	4,27±0,11 *
Эозинофилы (10^9 /л)	0,15±0,04	0,08±0,02* **	0,02±0,01 * **
Базофилы (10^9 /л)	0,02±0,01	0,01±0,01	0,01±0,01
Моноциты (10^9 /л)	0,20±0,09	0,21±0,11**	0,72±0,18* **
Лимфоциты (10^9 /л)	1,52±0,48	2,22±0,25**	3,24±0,46* **
CD3+ (10^9 /л)	1,15±0,22	1,82±0,36* **	2,58±3,12 * **
CD4+ (10^9 /л)	0,62±0,09	1,12±0,29*	1,61±0,44 *
CD 8+ (10^9 /л)	0,48±0,12	0,68±0,04	0,86±0,42
CD4 / CD 8	1,71±0,26	1,66±0,08	1,87±0,36
CD16+ (10^9 /л)	0,36±0,09	0,71±0,04*	0,95±0,42 *
CD22+ (10^9 /л)	0,22±0,07	0,32±0,11	0,38±0,14*
IgM (г/л)	3,05±0,25	3,16±0,38 **	1,42±0,24 * **
IgG (г/л)	14,55±0,70	26,71±4,14* **	14,66±1,64**
IgA (г/л)	2,45±0,88	7,11±2,21* **	2,74±0,62**
ЦИК (УЕ)	44,65±3,64	230,14±97,82* **	50,18±3,24**
Комплемент (ЕД)	65,00±15,00	20,21±4,38* **	72,30±32,50**
Фагоцитарное число (%)	55,77±1,85	44,22±1,20* **	68,22±6,14* **
Фагоцитарный индекс	5,12±0,22	2,74±0,62 * **	5,84±0,32* **
НСТ спонт. (%)	8,08±0,25	18,30±2,14* **	12,72±1,14 * **
НСТ спонт. (индекс активации)	0,13±0,06	0,32±0,10*	0,28±0,08 *
НСТ индуц. (%)	60,65±8,12	69,32±3,12	68,12±1,12
НСТ индуц. (индекс активации)	1,52±0,20	1,58±0,14	1,62±0,16

Примечание: показатели в группах значимы ($p \leq 0,05$)

* - с показателями нормы, ** - между + МБАТ и – МБАТ.

При исследовании иммунного статуса у 80% всех пациентов отмечался лейкоцитоз в пределах $7-14 \times 10^9$ лейкоцитов/л крови. Еще более характерен для данных больных был лимфоцитоз (94% - в пределах $2-5 \times 10^9$ лимфоцитов/л), причем Т (CD3+) - лимфоцитоз был характерен для 96,7% пациентов (у двух – 3,3%, отмечена Т-лимфопения), а В (CD22+) – лимфоцитоз был выявлен у 85% больных (в 10% случаев имелось нормальное содержание В-лимфоцитов, а в 5% случаев отмечена В-

лимфопения). У всех больных в крови отмечена эозинофилопения (Табл.1). Величины показателей иммунограмм у больных отличались вариабельностью. При этом ведущие показатели иммунного статуса в группах пациентов с присутствием в крови достаточно высоких концентраций АТМБ и без таковых существенно различались.

У большинства больных (70%, группа - АТМБ) отмечен лейкоцитоз смешанного (нейтрофильно-лимфоцитарного) типа при

более выраженном лимфоцитозе, резком возрастании содержания в крови моноцитов (в 2,5 раза) и снижении – эозинофилов. Лимфоцитоз был обусловлен в основном увеличением (двукратным) концентрации в крови Т(СD3+) – лимфоцитов при одинаковом возрастании субпопуляций Т-хелперов (СD4+) и Т-цитотоксических лимфоцитов (СD8+) без изменения соотношения СD3+/СD8+ клеток, а также В (СD22+)-лимфоцитов и естественных киллерных клеток – ЕКК (СD16+-лимфоциты). Концентрация иммуноглобулинов классов IgG и IgA не выходило за рамки нормы при достоверном снижении концентрации иммуноглобулинов «первичного иммунного ответа» (IgM), содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и активность комплемента проявляли тенденцию к возрастанию. В фагоцитарном звене наблюдалась активация поглотительной активности лейкоцитов и спонтанная активация их кислородзависимого метаболизма.

В отличие от большинства больных, в группе пациентов +АТМК лейкоцитоз носил в основном нейтрофильный характер при только тенденции к формированию лимфоцитоза, отсутствию моноцитоза и достоверно менее выраженной эозинофилопении. У них отмечалось также достоверное, хотя и достоверно менее выраженное, возрастание содержания в крови Т-лимфоцитов, несколько менее выраженное – В-лимфоцитов и естественных киллерных клеток. Содержание иммуноглобулинов всех классов (включая IgM) и ЦИК было существенно выше нормального и такового в группе –АТМК, а активность комплемента и поглотительная активность лейкоцитов – также достоверно снижены. Как уже указывалось, ни у одного из этих больных не было зарегистрировано резко положительных РМ и повышения в крови содержания ФНО-α (концентрация ниже 6 пг/мл). Таким образом, характер изменений основных показателей иммунного статуса больных данной группы свидетельствует о гиперактивации у них процессов антителогенеза в отсутствии выраженной активации механизмов формирования Т-клеточно-опосредованного иммунитета. Следует отметить, что в данной группе пациентов при клинико-лабораторном обследовании отмечено наиболее тяжелое течение заболевания.

Вышеприведенные данные указывают на целесообразность выделения «+АТМТ –

пациентов» в группу больных с формирующимся «гуморальным» типом иммунного ответа на антигены микобактерий и целесообразности проведения у них направленной медикаментозной иммунокоррекции. С этой целью в группе больных с выявленным формированием приобретенного противотуберкулезного иммунитета «гуморального» типа кроме основной терапии в качестве иммуномодулятора дополнительно использовали БЛ в дозе 0,00025 мг. Порошкообразный препарат БЛ в дозе 0,0005 мг непосредственно перед введением растворяли в 0,9 % физиологическом растворе хлорида натрия из расчета его концентрации 0,0002 мг/мл; препарат вводится подкожно; длительность курса составляла 5 дней.

В процессе лечения больных группы формированием при использовании БЛ после шести недель терапии у всех пациентов содержание в крови АТМБ сохранялось на уровне «критического» или «сомнительного», но при этом существенно снижалось (в среднем в группе ОП с 0,970±0,310 до 0,390±0,250). При этом концентрация в крови этих больных ФНО-α становилась выше нормальной (14,5±6,5 пг/мл).

После шести недель терапии с подключением БЛ (Табл.2) у больных отмечены тенденции к снижению лейкоцитоза за счет уменьшения содержания в крови нейтрофильных лейкоцитов при достоверном возрастании концентрации мононуклеарных лейкоцитов – лимфоцитов и моноцитов. Увеличение концентрации циркулирующих в крови лимфоцитов обеспечивалось за счет достоверного роста содержания Т (СВ3+) –лимфоцитов при равном возрастании СD4+ и СD8+ - клеток. Содержание ЕКК в процессе лечения при этом значимо снижалось. Выраженное снижение в крови концентрации IgM сопровождалось снижением до нормального уровня концентраций IgG и IgA, а также нормализацией содержания ЦИК и возрастанием до уровня нормы активности комплемента. Данным изменениям сопутствовало стимуляция поглотительной активности фагоцитов, которая становилась достоверно выше нормальной, на фоне снижения спонтанной активации кислородзависимого метаболизма лейкоцитов (Табл. 2).

Показатели иммунного статуса (M±m) больных туберкулезом легких в местах лишения свободы в группах с повышенным содержанием в крови антител против антигенов микобактерий (+АТМБ) после шести недель лечения.

Показатели иммунограммы	Норма (n=50)	+ АТМБ до лечения (n=27)	+ АТМБ после лечения (n=27)
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	5,28±0,52	8,14±0,98*	7,94±0,72*
Нейтрофилы ($10^9/\text{л}$)	3,38±0,62	5,62±1,62*	4,27±0,11 *
Эозинофилы ($10^9/\text{л}$)	0,15±0,04	0,08±0,02* **	0,04±0,02* **
Базофилы ($10^9/\text{л}$)	0,02±0,01	0,01±0,01	0,01±0,01
Моноциты ($10^9/\text{л}$)	0,20±0,09	0,21±0,11**	0,72±0,18* **
Лимфоциты ($10^9/\text{л}$)	1,52±0,48	2,22±0,25**	3,64±0,56* **
CD3+ ($10^9/\text{л}$)	1,15±0,22	1,82±0,36* **	2,84±0,52 * **
CD4+ ($10^9/\text{л}$)	0,62±0,09	1,12±0,29*	1,62±0,56*
CD 8+ ($10^9/\text{л}$)	0,48±0,12	0,68±0,04	0,90±0,39
CD4 / CD 8	1,71±0,26	1,66±0,08	1,80±0,28
CD16+ ($10^9/\text{л}$)	0,36±0,09	0,71±0,04*	0,45±0,11
CD22+ ($10^9/\text{л}$)	0,22±0,07	0,32±0,11	0,32±0,12
IgM (г/л)	3,05±0,25	3,16±0,38 **	1,42±0,24 * **
IgG (г/л)	14,55±0,70	26,71±4,14* **	14,66±1,64**
IgA (г/л)	2,45±0,88	7,11±2,21* **	2,74±0,62**
ЦИК (УЕ)	44,65±3,64	230,14±97,82* **	50,18±3,24**
Комплемент (ЕД)	65,00±15,00	20,21±4,38* **	72,30±32,50**
Фагоцитарное число (%)	55,77±1,85	44,22±1,20* **	68,22±6,14* **
Фагоцитарный индекс	5,12±0,22	2,74±0,62 * **	5,84±0,32* **
НСТ спонт. (%)	8,08±0,25	18,30±2,14* **	12,72±1,14 * **
НСТ спонт. (индекс активации)	0,13±0,06	0,32±0,10*	0,28±0,08 *
НСТ индуц. (%)	60,65±8,12	69,32±3,12	68,12±1,12
НСТ индуц. (индекс активации)	1,52±0,20	1,58±0,14	1,62±0,16

Примечание: различия в группах значимы ($p \leq 0,05$): * - с показателями нормы, ** - до и после начала лечения.

При клинико-лабораторном обследовании после шести недель лечения у больных из данной группы отмечено прекращение выделения микобактерий с мокротой (11 больных) и положительная динамика рентгенографических изменений в очагах туберкулеза (9 больных). Таким образом, применение в комплексной терапии больных туберкулезом легких при формировании «гуморального» варианта приобретенного иммунитета БЛ корректирует течение процессов иммуногенеза и улучшает результаты лечения.

Выводы

1. У каждого третьего находящегося в местах лишения свободы больного туберкулезом легких инфекция приводит к формированию «гуморального» варианта иммунного ответа, слабо протективного в отношении микобактерий иотягчающего течение заболевания.
2. Применение в комплексной терапии таких больных Беталейкина обеспечивает коррекцию характера иммуногенеза и улучшает результаты лечения.

Сведения об авторах статьи

Гисматов Рустем Ханифович, к.м.н., Начальник медицинского отдела ГУ по РБ ФСИН России.

Адрес: г. Уфа, ул. Аксакова, 73/1; тел.: (347) 292-45-70.

Медведев Юрий Анатольевич, д.м.н., профессор, научный консультант лаборатории препаратов крови Филиала ФГУП «НПО «Микроген» МЗ и СР РФ «Иммунопрепарат», Адрес: г.Уфа, ул. Новороссийская, 105.

Алсынбаев Махамат Махаматулович, д.м.н., профессор, директор Филиала ФГУП «НПО «Микроген» МЗ и СР РФ «Иммунопрепарат», Адрес: г.Уфа, ул. Новороссийская, 105.

Рахматуллин Салават Ибрагимович, к.м.н., проректор по АХР и СИР БГМУ, тел. 8(347)2728976. E-mail: mvb_bsmu@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах М.М., Мороз А.М., Апт А.С., Никоненко В.Р. Иммуногенетика инфекционных заболеваний. – М.: Медицина, 1995. – 255 с.
2. Гисматов Р.Х. Иммуномодулирующее действие бактиспорина при комплексной терапии туберкулеза легких. Дис... канд. мед. наук.– Уфа, 2004.– 97 с.
3. Гисматов Р.Х., Кононец А.С., Медведев Ю.А. Иммунобиологические препараты в качестве средств патогенетической терапии у контингентов лиц, находящихся в местах лишения свободы. Уфа.2008.- 122 с.
4. 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. 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.

6. Сибиряк С.В., Черешнев В.А., Симбирцев А.С., Сибиряк Д.С., Гаврилова Т.В. Цитокиновая регуляция биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных соединений. Екатеринбург: УрО-РАН, 2006. -160 с.
7. 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.
8. Симбирцев А.С. Клиническое применение препаратов цитокинов. // *Иммунология.* -2004. - № 4. - С. 247-251.
9. Dannenberg A. Immune mechanisms in pathogenesis of pulmonary tuberculosis.// *Rev. Infect. Disease.* 1989, №11. -369-378.
10. DiPiro J. Cytokine networks with infection: mycobacterial infections <leishmaniasis <human immunodeficiency virus infection and sepsis / J. DiPiro // *Pharmacotherapy.* - 1997. - Vol. 17. - P. 205-233.
11. Fabre R.A., Perez T.M, Aguilar L.D. Transfer factors as immunotherapy and subblement of chemotherapy in experimental pulmonary tuberculosis.// *Clin Exp Immunol.* - 2004. - Vol. 136. P. 215-223.

УДК 616.858-07

© А.Ф. Василенко, Ю.С. Шамуров, Л.Ю. Костенкова, 2010

А.Ф. Василенко, Ю.С. Шамуров, Л.Ю. Костенкова
**БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА В ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ:
 КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ**

ГОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Росздрава. г. Челябинск

Диагноз болезни Паркинсона (БП) выставляется клинически и может представлять сложности. Была изучена заболеваемость БП в одном из районов г.Челябинска, после чего врачам общей практики выдана оригинальная анкета основных симптомов БП. Это позволило увеличить число выявленных больных БП примерно на 10%. Семейные врачи должны иметь настороженность в отношении БП при проведении дифференциального диагноза у пожилых людей. Впервые описан симптом «часов с автоматическим заводом» для выявления гипокинезии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, врач общей практики, диагностика.

A.F. Vasilenko, Yu.S. Shamurov, L.Yu. Kostenkova
**PARKINSON'S DISEASE IN GENERAL PRACTITIONER ACTIVITY:
 CLINICAL DIAGNOSTIC APPROACHES**

Diagnosis of Parkinson's disease (PD) is made clinically and can be difficult. The PD incidence rate was studied in region of Chelyabinsk, than original questionnaire of the main symptoms of PD was given to general practitioners. This was useful to increase revealing new patients with PD approximately on 10%. Family physicians should consider parkinsonism in the differential diagnosis in older patients. For the first time described the symptom "automatic watch" to detect hypokinesia.

Key words: Parkinson's disease, general practitioner, diagnostics.

Болезнь Паркинсона (БП) - второе по распространенности дегенеративное заболевание нервной системы. Риск развития болезни значительно возрастает в пожилом возрасте и в развитых странах в течение жизни человека составляет 2 % у мужчин и 1,3% у женщин [4]. В связи с увеличением продолжительности жизни и общим старением населения, в ближайшее время следует ожидать роста численности пациентов, страдающих БП. Патоморфологические исследования головного мозга, являющиеся «золотым стандартом» диагностики БП показали, что даже в специализированных медицинских учреждениях неправильный клинический диагноз выставляется в 25 % случаев [6].

Несмотря на то, что современные методы нейровизуализации позволяют обнаружить специфические для БП нарушения метаболизма дофамина, диагноз по-прежнему базируется в первую очередь на клинических критериях, выявление которых представляет определенные трудности для врачей первичного звена [5, 7, 8]. В условиях амбулаторно-поликлинического звена значительное количество больных БП в РФ наблюдается с диагнозами дисциркуляторная энцефалопатия, депрессия, остеохондроз и др.

Целью настоящего исследования являлась разработка клинико-диагностических подходов, способствующих выявлению болезни Паркинсона врачами общей практики.