

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОРЕПАРАНТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕСТРУКТИВНОГО ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

А. В. МОРДЫК¹, О. Г. ИВАНОВА¹, Л. А. НАГИБИНА², С. В. СИТНИКОВА², Г. Ж. САГАЛБАЕВА¹

USE OF IMMUNE REPARATIVE AGENT IN THE INTEGRAL TREATMENT OF DESTRUCTIVE INFILTRATE TUBERCULOSIS

A. V. MORDYIK¹, O. G. IVANOVA¹, L. A. NAGIBINA², S. V. SITNIKOVA², G. ZH. SAGALBAEVA¹

¹ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Омск

²КУЗОО «КПТД» № 4, г. Омск

¹Omsk State Medical University, Russian Ministry of Health, Omsk, RF

²Clinical TB Dispensary, Omsk, RF

Простое проспективное исследование проведено с целью оценки эффективности применения иммунорепаранта дезоксирибонуклеата натрия (деринат) в комплексной терапии 108 впервые выявленных больных деструктивным инфильтративным туберкулезом, которые были распределены на две группы: основную (ОГ) – 36 больных, которым назначали деринат (внутримышечно, по 5 мл 1,5% раствора, 10 инъекций на курс и ингаляционно, через небулайзер, раствор дерината в сочетании с физиологическим раствором в соотношении 1 : 1, 2 мл раствора дерината и 2 мл физраствора 1 раз в сутки, курс 20-30 процедур), группу сравнения (ГС) – 72 пациента, которым деринат не назначали. Закрытие полостей распада у больных в основной группе регистрировали на 38,3% чаще, чем в ГС, где больные имели высокий риск трансформации в фиброзно-кавернозный туберкулез (OR = 1,222 ± 0,179). Продолжительность стационарного этапа лечения у пациентов, получавших деринат, была на 23 дня короче.

Ключевые слова: деструктивный инфильтративный туберкулез легких, иммунорепарация, эффективность терапии.

Simple prospective study was conducted in order to evaluate the efficiency of using the immune reparative agent of deoxyribo sodium nucleinate (derinat) in the integral treatment of 108 new patients suffering from destructive infiltrate pulmonary tuberculosis, which were divided into two groups: the main group (MG) included 36 patients to whom derinat was prescribed (intramuscular 5 ml of 1.5% solution, 10 injections and inhalations through the nebuliser of the solution of derinat with saline solution in 1:1 proportion, 2 ml of derinat solution and 2 ml of saline solution once a day, course of 20-30 procedures), the comparison group (CG) included 72 patients to whom no derinat was prescribed. The cavity closure was registered by 38.3% more often in the main group compared to the CG where patients had high risk of transformation into fibrous cavernous tuberculosis (OR = 1.222 ± 0.179). The duration of hospital stay in patients treated with derinat was 23 days shorter.

Key words: destructive infiltrate pulmonary tuberculosis, immune reparation, treatment efficiency.

Одной из причин безуспешного лечения туберкулеза является недостаточная эффективность защитных механизмов, в значительной мере обусловленная генетически [3]. Развитие специфического воспаления в конечном итоге также связано с недостаточностью функционирования иммунной системы.

Для повышения эффективности лечения больных туберкулезом в комплексной терапии возникает необходимость использования различных иммуномодуляторов [2, 3]. Выбор оптимального иммуномодулирующего препарата из большого числа иммуностимулирующих средств, действующих на разных уровнях повреждения в иммунной системе (фагоцитарный, клеточный, гуморальный), является сложной задачей [4].

Действующим веществом отечественного препарата природного происхождения дерината является дезоксирибонуклеат натрия [1]. Мощный иммуностимулирующий эффект ДНК, содержащей неметилированный CpG-мотив, был обнаружен в ходе исследований водорастворимых компонентов из БЦЖ, обладающих противоопухолевой активностью.

CpG-мотивы ДНК являются лигандами для TLR9 (толл-подобных рецепторов 9, CD289) – мембранных белков, входящих в группу толл-подобных рецепторов, обеспечивающих функционирование врожденного иммунитета. В процессе производства препарата деринат, в результате фрагментации ультразвуком молекул ДНК, содержащихся в гомогенизате молока лосося, неметилированные CpG-мотивы обнажаются и становятся доступными для воздействия на TLR 9 клеток, экспрессирующие этот рецептор [5].

Деринат стимулирует регенерацию и репаративные процессы, оказывает модулирующее действие на системный и локальный иммунитет, уменьшает выраженность воспалительных процессов. Обладая выраженной лимфотропностью, деринат стимулирует дренажно-детоксикационную функцию лимфатической системы, в первую очередь в очаге воспалительной реакции. Препарат воздействует на иммунокомпетентные клетки через толл-подобные рецепторы 9-го типа. Посредством этого рецепторного взаимодействия происходит активация иммунокомпетентных клеток (в частности,

макрофагов) и их модулирующее влияние на ход иммунного ответа. При активизации лимфоцитов деринатом активизируются энергетический метаболизм внутри клетки, синтез РНК и ДНК, секреция различных внутриклеточных белков.

Принимая во внимание спектр биологических эффектов препарата деринат, было перспективно его использование в комплексной терапии туберкулеза легких.

Цель исследования – оценка непосредственных результатов лечения больных деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с включением иммунорепаранта дезоксирибонуклеата натрия (деринат) в комплексную терапию.

Материалы и методы

Исследование одноцентровое, открытое, контролируемое, проспективное, когортное проводилось на базе Казенного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4». В исследование включены 108 пациентов в соответствии с критериями включения, которыми являлись: возраст от 18 до 55 лет, лечение в стационаре, впервые выявленный инфильтративный туберкулез легких в фазе распада, распространенность специфического процесса не менее одного сегмента легкого, наличие одной полости распада и более с диаметром хотя бы одной из них не менее 1 см, химиотерапия по стандартным режимам с использованием 4 препаратов и более, наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения служили: отсутствие информированного согласия, участие в других клинических исследованиях.

Пациенты, включенные в исследование, разделены на 2 группы: основную (ОГ) составили 36 больных мужского пола, средний возраст $32,5 \pm 3,6$ года, и группу сравнения (ГС) – 72 больных мужского пола, средний возраст $35,2 \pm 2,5$ года ($t = -0,620$; $p = 0,537$). Средняя продолжительность противотуберкулезной химиотерапии до момента включения в исследование у больных ОГ составляла $93,5 \pm 15,2$ дня, в ГС – $98,5 \pm 14,3$ дня ($t = -0,218$; $p = 0,828$).

Все пациенты получали 4-6 противотуберкулезных препаратов (ПТП) (согласно стандартным режимам химиотерапии, рекомендованным приказом МЗ РФ № 109) на фоне патогенетической (дезинтоксикационная, десенсибилизирующая терапия, витамины, гепатопротекторы) и симптоматической терапии. Режим химиотерапии корректировался после получения результатов теста на лекарственную чувствительность микобактерий туберкулеза. Лечение по I режиму получали 20 (55,6%) и 36 (50%) пациентов в группах сравнения ($\chi^2 = 0,116$; $p = 0,734$) соответственно; по II Б – 5 (13,9%) и 12 (16,7%) ($\chi^2 = 0,009$; $p = 0,926$), по IV – 6 (16,7%) и 10 (13,9%) больных ($\chi^2 = 0,009$; $p = 0,924$), индивиду-

ализированный режим был назначен 5 (13,9%) больным в ОГ и 14 (16,7%) – в ГС ($\chi^2 = 0,200$; $p = 0,655$).

Больным в ОГ со второй недели лечения назначали лекарственный препарат деринат, раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл. Способ применения препарата деринат заключался во внутримышечном введении раствора по 5 мл (75 мг) 1 раз в сутки через 24 ч в течение 10 дней, 10 инъекций на курс. Далее препарат вводили ингаляционно, через небулайзер – деринат, раствор 15 мг/мл в сочетании с физиологическим раствором в соотношении 1 : 1 (2 мл раствора дерината и 2 мл физиологического раствора), 1 раз в сутки, курс – 20-30 процедур. Больным в ГС деринат не назначали.

Все стадии исследования соответствовали основным положениям законодательства Российской Федерации, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, одобрены локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России. Всем пациентам была разъяснена цель исследования, и они подписали информированное согласие.

Для анализа и оценки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики – средней арифметической (M), стандартной ошибки среднего (m), среднеквадратического отклонения (σ). Достоверность различий динамики показателей определяли с помощью критерия Стьюдента, χ^2 . Критическое значение коэффициента χ^2 при уровне значимости 0,05 равно 3,84 (число степеней свободы – 1). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. При анализе эффективности применения препарата деринат в комплексном лечении проводили расчет относительного риска (ОР) незакрытия полостей распада в группах наблюдения. Относительный риск показывает силу связи между воздействием и заболеванием. При $ОР > 1$ вероятность развития неблагоприятного исхода в ОГ выше, при $ОР < 1$ ниже, чем в контрольной, а если $ОР = 1$, вероятность развития неблагоприятного исхода одинакова для обеих групп. Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Biostat и Statistica 6.0 [6].

Результаты исследования

Клинико-рентгенологические, бактериологические особенности туберкулезного процесса в исследуемых группах (частота бактериовыделения, спектр лекарственной устойчивости возбудителя, распространенность процесса, выраженность деструктивных изменений в легких) отражены в табл. 1. Согласно данным, представленным в табл. 1, частота больных с установленным бактериовыделением в исследуемых группах достоверно не отличалась – 30 (83,3%) в ОГ против 64 (88,9%) – в ГС ($p = 0,733$). В ОГ из общего числа бактериовыделителей у 18 (60%) пациентов выделены ми-

Клинико-рентгенологические, бактериологические особенности туберкулезного процесса в исследуемых группах: частота бактериовыделения, спектр лекарственной устойчивости возбудителя, распространенность процесса, выраженность деструктивных изменений в легких

Признак	Группы	1-я (основная) группа, иммунорепарат, n = 36		2-я группа (сравнения), n = 72		χ^2	P
		абс.	%	абс.	%		
Бактериовыделение							
МБТ+		30	83,3	64	88,9	0,256	0,613
Результаты тестов на лекарственную чувствительность МБТ							
ЛЧ		18	60	40	62,5	0,116	0,733
Монорезистентность		2	6,7	6	9,4	0,028	0,866
H + др.		2	6,7	2	3,1	0,032	0,857
R + др.		1	3,3	2	3,1	0,386	0,535
Другая полирезистентность		1	3,3	4	6,3	0,026	0,871
МЛУ		6	20	10	15,6	0,009	0,924
Варианты МЛУ (1)							
HR + 1 ПТП		1	3,3	2	3,1	0,386	0,535
HR + 2 ПТП		3	10	4	6,3	0,019	0,890
HR + 3-5 ПТП		2	6,7	4	6,3	0,199	0,656
Варианты МЛУ (2)							
HR + ПТП 1 ряд		4	13,3	8	12,5	0,105	0,745
HR + ПТП 2 ряд – Пред-ШЛУ – ШЛУ		2	6,7	2	3,1	0,032	0,857
		1	3,3	–	–	0,126	0,722
		1	3,3	2	3,1	0,386	0,535
Объем поражения легких							
1-2 сегмента		14	38,9	32	44,4	0,118	0,731
доля		22	61,1	40	55,6	0,118	0,731
Размеры полости распада в легких							
1-2 см		16	44,4	30	41,7	2,005	0,945
2-3 см		14	38,9	32	44,4	1,118	0,731
Более 3 см		6	16,7	10	13,9	0,009	0,924
Количество полостей распада в легких							
одна		20	55,6	44	61,1	1,120	0,729
две		10	27,8	16	22,2	0,158	0,691
три и более		6	16,7	12	16,7	0,175	0,784

Примечание: МЛУ – множественная лекарственная устойчивость МБТ; H – изониазид; R – рифампицин; ПТП – противотуберкулезные препараты; ЛЧ – лекарственная чувствительность МБТ; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость.

кобактерии туберкулеза (МБТ), чувствительные ко всем ПТП; у 2 – установлена монорезистентность, у 4 – полирезистентность, у 6 – множественная лекарственная устойчивость (МЛУ). В ГС МБТ, чувствительные ко всем ПТП, выделяли 40 (62,5%) больных ($p = 0,733$), монорезистентность установлена у 6 ($p = 0,866$), полирезистентность – у 8 ($p = 0,954$), МЛУ МБТ – у 10 (15,6%) больных ($p = 0,924$).

Как в ОГ, так и в ГС у пациентов с МЛУ МБТ чаще выявляли устойчивость к комбинации изони-

азид (H) + рифампицин (R) в сочетании с 2 ПТП – у 3 в ОГ и у 4 – в ГС ($p = 0,890$). С практически равной частотой у пациентов в исследуемых группах отмечена лекарственная устойчивость к комбинации H + R в сочетании с препаратами 1-го ряда: 4 и 8 соответственно ($p = 0,745$).

У 14 (38,9%) человек в ОГ, у 32 (44,4%) – в ГС имели место ограниченные, захватывающие 1-2 сегмента, процессы ($p = 0,734$). Долевые и более обширные процессы были выявлены у 22 (61,1%) пациентов в ОГ и у 40 (55,6%) – в ГС ($p = 0,734$).

Размеры ($p = 0,238$) и количество полостей распада у больных в группах сравнения достоверно не различались ($p = 0,758$). У пациентов в ГС несколько чаще – в 44,4% против 38,9% в ОГ – встречались полости диаметром 2-3 см, напротив – полости, превышающие 3 см в диаметре, на 2,8% чаще регистрировали в ОГ ($\chi^2 = 0,000$; $p = 1,000$). Единичные полости на 5,5% чаще наблюдали у больных в ГС (у 44 (61,1%) против 20 (55,6%) в ОГ), две полости – в ОГ (у 27,8% против 22,3%, 3 полости и более – с равной частотой у больных ОГ и ГС ($\chi^2 = 0,075$; $p = 0,784$).

К моменту выписки из стационара были абацелированы 26 (86,7%) бактериовыделителей в ОГ и 40 (62,5%) – в ГС ($\chi^2 = 2,501$; $p = 0,114$). Частота закрытия полостей распада у пациентов с разными видами лекарственной устойчивости МБТ представлена в табл. 2, рис. 1. Установлена в ОГ достоверно более высокая частота закрытия полостей распада у больных, выделявших МБТ, чувствительные ко всем ПТП ($\chi^2 = 2,04$; $p = 0,121$). Достоверных различий в сроках закрытия полостей распада у пациентов с лекарственной устойчивостью МБТ

не получено, что, вероятно, обусловлено малой численностью больных данной категории, включенных в исследование. По срокам закрытия полостей распада лучшие показатели отмечены у пациентов, получавших деринат (табл. 3). Так, более чем у половины больных, получавших деринат (ОГ) (рис. 2), рубцевание полостей распада произошло к окончанию 3-го мес. лечения ($\chi^2 = 4,703$; $p = 0,030$), тогда как в ГС закрытие полостей распада преимущественно наблюдали на 6-м и 8-м мес. лечения, причем если в ОГ на 6-м и 8-м мес. лечения закрытие полостей распада регистрировали только у больных с МЛУ МБТ, то в ГС – из 11 (61,1%) пациентов с зарегистрированным закрытием полостей деструкции МЛУ МБТ выявлена лишь у 3 (16,7%) больных, в 2 (11,1%) случаях установлена полирезистентность и у 6 (33,3%) пациентов лекарственная чувствительность к ПТП была сохранена ($p = 0,027$). Относительный риск незакрытия полостей распада у больных ГС составил $1,222 \pm 0,179$ (95%-ный ДИ 0,861-1,735), что создает высокий риск трансформации в фиброзно-кавернозный туберкулез у больных ОГ.

Таблица 2

Закрытие полостей распада в зависимости от лекарственной устойчивости в группах сравнения

Лекарственная устойчивость	1-я группа, деринат n = 36		2-я группа сравнения n = 36		χ_c	p
	абс.	%	абс.	%		
Без бактериовыделения	5	13,9	6	8,3	0,316	0,574
ЛЧ сохранена	15	50,0	18	25	2,405	0,121
Монорезистентность	1	2,8	2	2,8	0,386	0,535
Полирезистентность	3	8,3	4	5,6	0,019	0,890
МЛУ	4	13,3	6	8,3	0,014	0,907
Всего	28	88,3	36	50	6,563*	0,006

Примечание: ЛЧ – лекарственная чувствительность возбудителя, * – достоверные различия величин показателей.

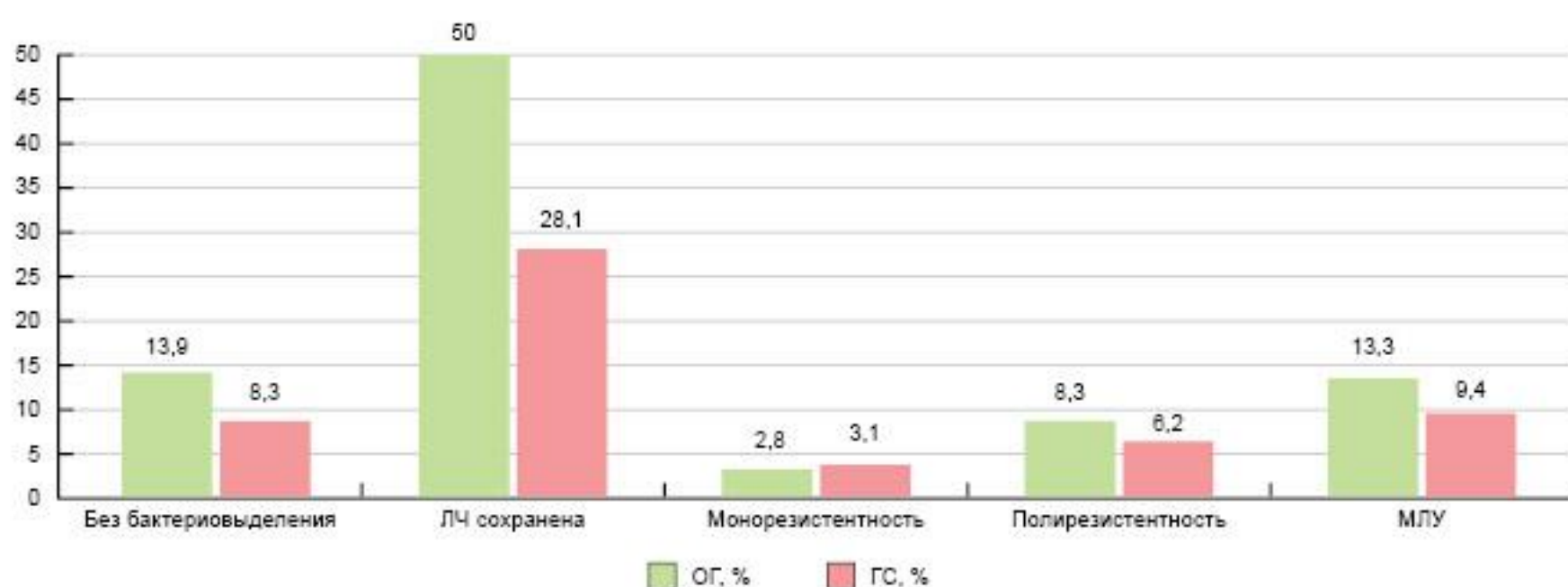


Рис. 1. Частота закрытия полостей распада (%) в группах сравнения в зависимости от наличия и вида лекарственной устойчивости возбудителя (ОГ – основная группа, ГС – группа сравнения)

Сроки закрытия полостей распада в группах сравнения

Сроки	1-я группа, деринат n = 28		2-я группа сравнения n = 18		χ^2	P
	абс.	%	абс.	%		
2 мес.	12	42,9	8	22,2	2,235	0,135
3 мес.	8	28,6	2	5,6	4,703*	0,030
4 мес.	4	14,3	4	11,1	0,0001	1,000
6 мес.	2	7,1	10	27,8	3,152	0,076
8 мес.	2	7,1	12	33,3	4,882*	0,027

Примечание: * – достоверные различия величин показателей в группах сравнения.

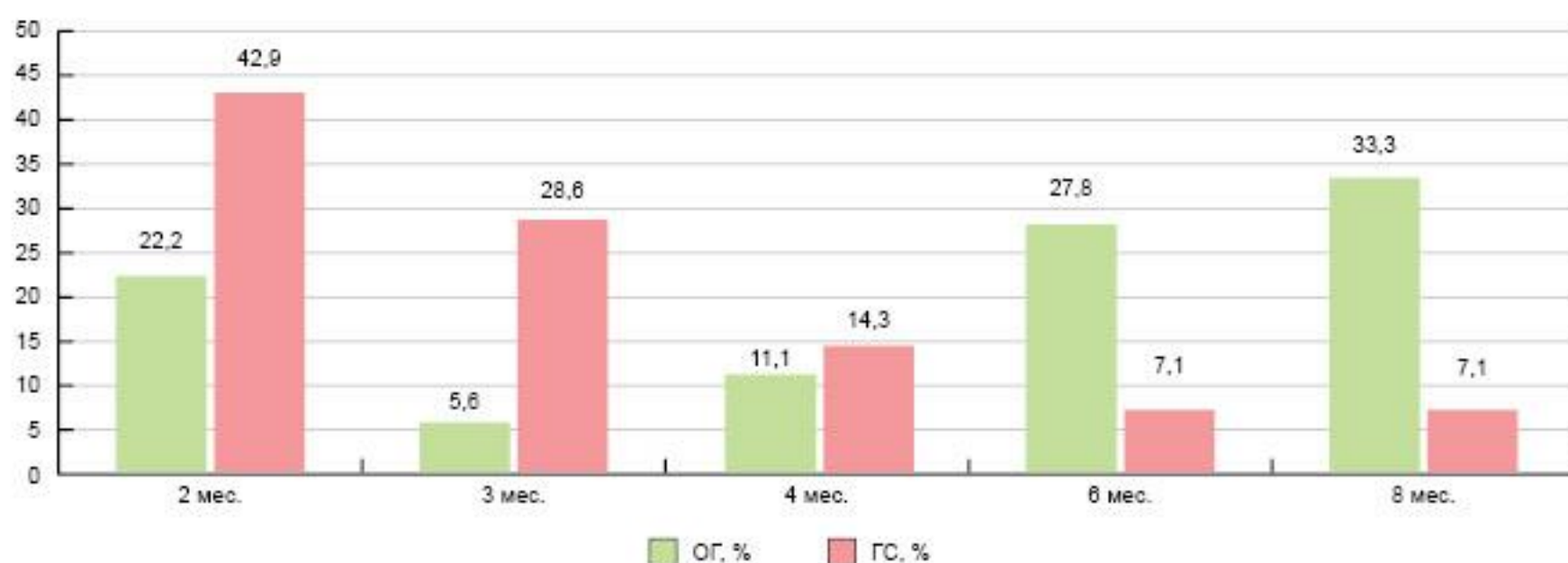


Рис. 2. Сроки закрытия полостей распада в группах сравнения (ОГ – основная группа, ГС – группа сравнения)

Средняя длительность пребывания больных, получавших деринат, в стационаре была меньше (на 23 дня), чем больных группы сравнения ($162,0 \pm 3,2$ койко-дня против $185,0 \pm 8,0$ в ГС) ($t = -1,989$; $p = 0,049$). Сокращение сроков пребывания пациентов в стационаре, несомненно, будет способствовать минимизации затрат на лечение впервые выявленных больных. Лучшие результаты лечения у больных, получавших деринат (по критерию «закрытие полостей распада» на 38,3%), вероятно, обусловлены основным действием препарата, обладающего антиоксидантными, детоксицирующими, регенераторными свойствами.

Иммуномодулирующий эффект обеспечивается взаимодействием действующего вещества препарата деринат с патоген-распознающими рецепторами (TLR9) на иммунокомпетентных клетках, что приводит к последующей активации целого ряда иммунных механизмов.

Выводы

1. Применение иммунорепаранта деринат (натрия дезоксирибонуклеат) в комплексном лечении больных с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания способствует улучшению результатов

лечения по критерию «закрытие полостей распада» и уменьшает риск развития фиброзно-кавернозного туберкулеза.

2. У пациентов, получавших деринат, раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл, продолжительность стационарного этапа лечения уменьшилась на 23 койко-дня (в сравнении с пациентами, которым препарат не назначали).

ЛИТЕРАТУРА

- Каплина Э. Н., Вайнберг Ю. П. Деринат – природный иммуномодулятор для детей и взрослых. – М.: Научная книга, 2007. – 243 с.
- Мордык А. В., Иванова О. Г. Клинико-рентгенологические характеристики и эффективность лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с различными изменениями вегетативного гомеостаза // Туб. – 2010. – Т. 87, № 5. – С. 31-34.
- Мордык А. В., Лысков А. В., Иванова О. Г. и др. Влияние иммуномодулятора амиксин на результаты лечения впервые выявленного деструктивного инфильтративного туберкулеза // Профилакт. и клин. медицина. – 2007. – № 4. – С. 173.
- Применение Дерината в педиатрии: Пособие для практикующих врачей / Под ред. А. И. Кузьмелана. – М., Тверь: Триада, 2008. – 88 с.
- Филатов О. Ю., Кашаева О. В., Бутримов Д. Ю. и др. Морфофизиологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот // Рос. иммунол. ж. – 2013. – Т. 7 (16), № 4.
- Халафян А. А. Statistica 6.0. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2008. – 512 с.

REFERENCES

1. Kaplina E.N., Vaynberg Yu.P. *Derinat – prirodny immunomodulyator dlya detey i vzroslykh*. [Derinat – natural immune modulator for children and adults]. Moscow, Nauchnaya Kniga, 2007, 243 p.
2. Mordyk A.V., Ivanova O.G. Clinical and X-ray characteristics and treatment efficiency of infiltrate pulmonary tuberculosis patients with various changes of vegetative homeostasis. *Tub.*, 2010, vol. 87, no. 5, pp. 31-34. (In Russ.)
3. Mordyk A.V., Lyiskov A.V., Ivanova O.G. et al. Impact of amixin immune modulator on the treatment outcomes of new destructive pulmonary tuberculosis. *Proflakt. i Klin. Meditsina*, 2007, no. 4, pp. 173. (In Russ.)
4. *Primenenie Derinata v pediatrii: Posobie dlya praktikuyuschikh vrachev*. [Use of derinat in pediatrics: guidelines for practical doctors]. Edited by A.I. Kusselman, Moscow, Tver, Triada Publ., 2008, 88 p.
5. Filatov O.Yu., Kashaeva O.V., Bugrimov D.Yu. et al. Morpho-physiological principles of immunological actions of DNA eucaryotes. *Ros. Med. J.*, 2013, vol. 7(16), no. 4.
6. Khalafyan A.A. *Statistica 6.0. Statisticheski analiz dannykh*. [Statistica 6.0. Data statistical analysis]. 2nd ed., manual, Moscow, OOO Idea Publ., 2008, 512 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Мордык Анна Владимировна

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская

академия» Минздрава России,

доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой

фтизиатрии и фтизиохирургии,

644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.

Тел./факс: 8 (3812) 40-45-15, 8 (3812) 23-46-32.

Поступила 10.03.2015

Деринат®

РЕПАРАНТ И КОРРЕКТОР ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ
В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

- ✎ **Способствует** ускорению закрытия полостей распада и сроки абациллирования
- ✎ **Сокращает** длительность основного курса и сроков стационарного лечения
- ✎ **Улучшает** результаты лечения лекарственно устойчивого туберкулеза
- ✎ **Способствует** уменьшению количества рецидивов
- ✎ **Снижает** количество осложнений после оперативного лечения туберкулеза



www.derinat.ru

ЗАО ФП «Техномедсервис»
Информация для специалистов

На правах рекламы