

## **Použitie polyoxidónia v komplexnom liečení chorých na tuberkulózu pľúc.**

Katedra fyziopulmonológie a klinickej imunológie Volgogradskej lekárskej akadémie,  
Stredisko klinickej imunológie, Volgograd

V posledných rokoch v Volgogradskej oblasti ako aj v celej Ruskej federácii je pozorovateľné zhoršenie epidemiologickej situácie, týkajúcej sa tuberkulózy. Úroveň počtu ochorení všetkými formami tuberkulózného procesu po období stabilizácie, ku ktorému patria roky 1990 - 1991 sa prejavuje tendenciou ku zvýšeniu.

To je podmienené radom faktorov, z ktorých základné sú nasledujúce: zmenšenie reálnych možností včasného objavenia tuberkulózného procesu v podmienkach ekonomickej krízy, ktorú môžeme pozorovať v posledných rokoch, prítomnosť medzi asociálnymi a dekrétovanými skupinami obyvateľstva značnú zásobu perzistujúcej infekcie, nárast odolnosti mikrobaktérii k etiotropným preparátom. Dôležitú úlohu takisto hrá aj zníženie rezistentnosti mikroorganizmu v dôsledku interkurentných ochorení imunodepresívneho charakteru.

V Dolnom Povolží okrem hore menovaných faktorov vplývajú aj zvláštnosti bývania v podmienkach priemyselne nasýteného a ekologicky nepriaznivého regiónu.

Takto vzniká celý rad objektívnych predpokladov súčasného priebehu špecifického infekčného procesu.

V súčasnosti je tuberkulózy proces charakteristický rýchlym progresívnym pokračovaním s deštrukčnými zmenami pľúcneho tkaniva. Používanie iba antituberkulózných chemických preparátov a antibakteriálnych prostriedkov nie vždy vyvoláva dobrý klinický efekt a zníženie imunologickej reaktivity v podmienkach ekologickej imunosupresie predpokladá používanie imunostimulačných preparátov v komplexnej terapii tuberkulózy.

V priebehu rokov 1997 - 1998 vo Volgogradskom krajskom klinickom tuberkulóznom dispenzári sa vykonávalo liečenie tuberkulózy dýchacích orgánov s použitím nového preparátu - polyoxidónia, rozpracovaného r. V. Petrovom, R. M. Chaitovom, A. V. Nekrasovom, R. N. Ataulachanovom. Preparát sa používal v komplexnej terapii u 16 chorých (9 žien a 7 mužov) na tuberkulózu pľúc, ktorú mali prvý raz. 81,25 % z nich sú osoby v práceschopnom veku. Pacienti sa nachádzali v nemocničnom liečení minimálne 6 - 9 mesiacov, 15 (93,75 %) boli hospitalizovaní s diagnózou infiltračnej tuberkulózy pľúc, pritom 9 z nich vylučovali baktérie, u 7 boli rentgenologicky zistené deštruktívne zmeny pľúcneho tkaniva.

U 31,25 % pacientov sa pozorovali komplikácie základného procesu v podobe vykašľávania krvi a spojenie špecifického procesu s tuberkulózou priedušiek i tuberkulózou panvového kĺbu. U 3 osôb špecifický proces sa manifestoval pleuritídou alebo komplikoval priebeh základného procesu. U 25 % pacientov bola zistená interkurentná patológia v podobe

cukrovky I. typu, stavu po mastektómii z dôvodov rakoviny mliečnej žľazy, žalúdočného a dvanástnikového vredu, nešpecifickej patológie horných dýchacích ciest.

Všetkým chorým robili klinicko-imunologické vyšetrenie. Komplexné vyšetrenie v podmienkach špecializovanej nemocnice obsahovalo bakteriologické, klinické, rentgenologické a bronchoskopické metódy.

Na vyhodnotenie stavu imunity sa určoval obsah imuno komponentných buniek na prietokovom cytometri firmy Becton Dickinson. Používala sa súprava Simultes IMK Plus (tej istej firmy) na diagnostické použitie in vitro s cieľom vykonania dvojfarebnej priamej imunofluorescentnej analýzy pri zistení relatívneho obsahu zreých buniek v lyzovanej krvi - T- lymfocytov ( $CD3^+$ ), B-lymfocytov ( $CD19^+$ ), helper/induktorov ( $CD4^+$ ), supresorov/cytotoxických buniek ( $CD8^+$ ), prirodzených kilerov (NK- buniek  $CD16^+$ ). Získané údaje sa spracovávali na počítači hore uvedenej firmy podľa programu Simul Set s prihliadnutím na normálne vekové hodnoty imunologických parametrov (tab. 1).

Hodnotenie funkcií makrofagálneho článku bolo v určení fagocytárneho ukazovateľa, fagocytárneho čísla, indexu ukončenej fagocytózy. Okrem toho, bol uskutočnený test s nitromodrym tetrazolom (NMT), ktorý odráža produkciu superoxidného anion-radikálu, spontánny a indukovaný pirogenom, ktorý umožňuje ohodnotiť rezervné baktericídne vlastnosti neutrofilov.

Funkčná aktivita B-buniek sa určovala podľa úrovne syntézy imunoglobulínov triedy A, M, G metódou radiálnej imunodifúzie podľa Manciniho. Obsah IgE sa stanovoval pomocou imunofermentnej analýzy.

Na stanovenie cirkulačných imúnnych komplexov (CIK) sa používala antigénošpecifická metóda precipitácie SIK v roztoku polyetylénglykolu - 6000.

U väčšiny chorých sa objavili zreteľné klinické príznaky v podobe intoxikačného (fibrilná teplota, výrazná strata telesnej hmoty, asteno-vegetatívne prejavy) a broncho-plúčno-pleurálneho (zreteľný záduch, produktívny kašeľ, bolesti a pocit zvierania v hrudnom koši) syndrómu. Infiltračná tuberkulóza prebiehala na pozadí výrazného druhotného imunodefektného stavu s poruchami charakteristickými pre tuberkulózný proces zo strany bunkového a makrofagálneho článku.

Tabuľka 1

Dynamika imunologických ukazovateľov u chorých s pľúcnymi formami tuberkulózy pri liečení polyoxidóniom

Ukazovateľ	Veková norma $V_{\min}-V_{\max}$	Pred liečením	Po liečení
		stredná aritmetická hodnota	
CD3 <sup>+</sup> , %	60-85	63,66	66,22
CD4 <sup>+</sup> , %	29-59	35,1	34,88
CD8 <sup>+</sup> , %	19-46	31,55	27,55
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,0-1,5	1,15	1,27
HLA DR <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> , %	8-17	8	6,0
CD16 <sup>+</sup> , %	6-29	13,69	18,33
CD19 <sup>+</sup> , %	7-23	9,23	10,11
IgA, g/l	0,7-3,5	1,45	1,36
IgM, g/l	0,5-2,5	0,87	0,77
IgG, g/l	7,0-22	13,75	13,18
IgE, ME/ml	do 120	40,55	27,57
Fagocytárny ukazovateľ, %	30-90	39,23	47,22
Fagocytárne číslo	1,0-2,5	1,81	2,13
Index zakončenia fagocytózy	>1,0	0,65	0,77
NMT test, %			
spontánny	12-35	15,84	19,33
stimulovaný	40-95	21,15	23,22
Index stimulácie, prepočt. jednotka	>1,0	1,32	1,24
CIK, prepočt. jednotka	do 60	46,85	43,33
CH50, %	40-80	57,85	51,88
Leukocyty (v 1 mkl)	4600-7300	6,26 10	5,84 10
Lymfocyty, %	28-43	30,5	30,5
Neurofily (tyčinkovo-jadrové?), %	1-4	6,33	4,00
Jadro-segmentové neurofily, %	36-75	51,16	55,25
Eozinofily, %	1-5	2,66	3,5
Monocyty, %	1-12	4,91	7,41

Na korekciu imúnneho stavu ako imunostimulátor sme používali polyoxidónium. Preparát sa používal v komplexnej terapii tuberkulózy dýchacích orgánov v spojení s etiotropnými prostriedkami a v rade prípadov - s metódami kolapsoterapie. Pri zohľadnení faktu rozpadu pľúcneho tkaniva, súčasne s polyoxidóniom sa používal umelý pneumotorax a pneumoperitoneum.

Analýza stavu imunitného systému u chorých ukázala proces pre tuberkulózu charakteristických zmien, hlavne tých, ktoré sa týkajú funkcie makrofágálneho článku, ktorej poruchy sa pozorovali u 100 % prípadov (tab. 2). Vo všetkých vyšetreniach sa pozorovalo zníženie indexu ukončenia fagocytózy, ktorej hodnota v rade prípadov neprevyšovala 0,2, čo je patogénny symptóm pre tuberkulózný proces. Hodnota fagocytárneho ukazovateľa bola znížená viac ako u poloviny vyšetrených (53,8%). V NMT teste bolo možné sledovať

neprítomnosť rezervných možností makrofagálnych buniek prakticky u všetkých pacientov (92,3 %)

Čo sa týka bunkového článku imunity boli takisto zistené podstatné zmeny. u 25 % vyšetrených bolo možné pozorovať zníženie počtu CD3<sup>+</sup>-lymfocytov, pritom počet buniek v celom rade prípadov sa pohyboval od 24 do 58 % (norma 60-85 %).

Zriedkavejšie sa to týkalo bunkových subpolácií. Tak zmenšený počet T-buniek CD8<sup>+</sup> bol zistený u 11 % a CD4<sup>+</sup> u 10 % chorých. Avšak nerovnováha regulačných subpolácií buniek T- článku bola zistená už u 1/3 pacientov s pľúcnymi formami tuberkulózneho procesu. Výrazné zníženie funkčnej aktivity CD3<sup>+</sup>-buniek sa zistilo u 69,2 % vyšetrených, pritom množstvo aktivovaných DR<sup>+</sup> T-lymfocytov u jednotlivých chorých bolo extrémne nízke a pohybovalo sa od 2 po 7 %- Množstvo NK-buniek bolo v rozmedzí normálnych vekových hodnôt u 69,2 % pacientov. Počet B-lymfocytov bol znížený u 23,1% chorých, avšak zníženie úrovne imunoglobulínov triedy A, M, G nebolo pozorované.

Takto zmeny zo strany humorálneho článku imunity boli minimálne a s prihliadnutím na patofyziologické mechanizmy rozvoja špecifického tuberkulózneho zápalu nevyžadovali korekciu. Ostatné zmeny v stave imunity sa v podstate týkali zvýšenia obsahu CIK (35,7 % chorých), v jednotlivých prípadoch dvojnásobne prevyšoval normálne hodnoty.

Na korekciu hore uvedených zmien sa používal nový imunostimulačný preparát polyoxidónium, ktorý zvyšuje imunitnú rezistenciu organizmu pri druhotných imunodeficitných stavoch, vrátane bakteriálnych infekcií a má výrazný antitoxický účinok. Pretože tento preparát výberovo aktivuje fagocytózu, znižuje toxicitu liekových prostriedkov, dobre sa spojuje s antibiotikami a kortikosteroidmi, vylučuje imunitné komplexy, považovali sme jeho použitie za účelné v komplexnej terapii tuberkulózy dýchacích orgánov.

Dávka polyoxidónia predstavovala 6 mg denne. Na dosiahnutie prolongovaného efektu preparát podávali 2 x týždenne. Liečebná kúra predstavovala 10 injekcií.

Pri podávaní polyoxidónia neboli pozorované alergické reakcie, znášateľnosť preparátu bola u všetkých chorých. Miznutie symptómov intoxikácie u väčšiny pacientov sa pozorovalo prakticky po prvých injekciách. U 43,75 % pacientov, ktorí dostali polyoxidónium vo fáze registrovaného rozpadu a osemenenia pľúcneho tkaniva, zmiznutie symptómov intoxikácie prebiehalo za 1-2 týždne, zatiaľ čo pri liečení iba etiotropnými prostriedkami táto doba bola dlhšia. Chorým sa rýchlo znižoval pocit slabosti, telesná teplota sa normalizovala alebo znižovala na subfibrilnú, zlepšovala sa nálada a spánok, zmizla vznetlivosť.

Čo sa týka rentgenologického obrazu bola zistená výrazne kladná dynamika špecifického procesu, ktorej podstata bola v zmenšení a rýchlejšom absorbovaní infiltrátov v pľúcnom tkanive.

Pri analýze klinicko-laboratórnych ukazovateľov bolo zistené, že použitie polyoxidónia podporuje rýchle zníženie zvýšených hodnôt spojitaj sedimentácie erytrocytov (u chorých, ktorí dostali v priebehu niekoľkých mesiacov iba špecifické protituberkulózne preparáty, toto nebolo pozorované). V 8,3 % pozorovaní bola zistená normalizácia obsahu lymfocytov, u 25 % chorých sa znížil počet neutrofilov (jadro/tyčinka).

V dôsledku použitia polyoxidónia normalizácia jednotlivých článkov imunitného systému u chorých prebiehala už ku koncu kúry imunofarmakokorekcie. Kontrola imunogramu sa vykonávala v rovnakom čase.

Najväčšie zmeny boli pozorované v makrofagálnom článku imunity. U 23,9 % chorých bol zistený rast rezervných schopností fagocytov podľa údajov NMT-testu .

U 35,7 % pacientov, ktorí mali predtým zvýšenú úroveň CIK na pozadí patogenetickej terapie tento ukazovateľ sa znížil na normálne hodnoty. V 20,5 % prípadov bolo zaregistrované zvýšenie aktivity (absorbčnej schopnosti) fagocytárných buniek. U všetkých chorých bolo možné pozorovať normalizáciu obsahu CD16<sup>+</sup>-buniek a vzťahy CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. U 13,88 pacientov bolo zistené zvýšenie obsahu CD3<sup>+</sup>-lymfocytov v podstate na úkor subpolácie CD8<sup>+</sup>, ktorej množstvo sa normalizovalo v 100 % prípadov.

Takto použitie polyoxidónia s etiotropnými protituberkulóznymi preparátmi umožňuje dosiahnuť značného zlepšenia klinického stavu chorých s pľúcnymi formami tuberkulózy, kladnú rentgenologickú a imunologickú dynamiku, čo je zvlášť dôležité pri liečení chorých s rýchlo sa vyvíjajúcimi a akútnymi formami tuberkulózy.

Výrazne kladný vplyv polyoxidónia na priebeh špecifického procesu umožňuje ho považovať za jeden z nutných doplnkových preparátov v komplexnej terapii tuberkulózy dýchacích orgánov.

Tabuľka 2

Klinicko-imunologická charakteristika efektívnosti liečenia polyoxidóniom chorých s pľúcnymi formami tuberkulózy

	Pred liečením			Po liečení		
	pod normu	norma	nad normu	pod normu	norma	nad normu
CD3 <sup>+</sup>	25	75	-	11,1	88,9	-
CD4 <sup>+</sup>	10	90	-	22,2	77,9	-
CD8 <sup>+</sup>	11,1	88,9	-	-	100,0	-
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	33,3	66,7	-	-	100,0	-
HLA DR <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup>	69,2	15,4	15,4	75,0	12,5	12,5
CD16 <sup>+</sup>	23,1	69,2	7,7	-	100,0	-
CD19 <sup>+</sup>	23,1	76,9	-	44,4	55,6	-
IgA	7,7	92,3	-	-	100,0	-
IgM	-	100,0	-	22,2	77,8	-
IgG	-	100,0	-	-	100,0	-
IgE	-	100,0	-	-	100,0	-
Fagocytárny ukazovateľ	53,8	46,15	-	33,3	66,7	-
Fagocytárne číslo	-	100,0	-	-	100,0	-
Index ukončenia fagocytózy	100,0	-	-	100,0	-	-
NMT:						
spontánny	46,15	53,8	-	11,1	77,8	11,1
indukovaný	92,3	7,7	-	88,9	11,1	-
CIK	-	64,3	35,7	-	100,0	-
CH50	7,1	85,7	7,1	-	100,0	-
Leukocyty	8,3	75,0	16,7	25,0	50,0	25,0
Lymfocyty	25,0	66,7	8,3	16,7	75,0	8,3
Neutrofilý (tyč.-jadr.)	-	50,0	50,0	-	75,0	25,0
Jadrosegmentové neutrofilý	8,3	91,7	-	-	91,7	8,3
Eozinofily	-	91,7	11,1	-	75,0	25,0
Monocyty	-	91,7	11,1	-	83,3	16,7

## **Závery.**

1. Nový imunostimulačný preparát polyoxidónium sa dobre znáša s etiotropnými prostriedkami, nezrýchľuje ich vylučovanie, nevyvoláva vedľajšie účinky, vedie k rýchlemu zníženiu symptómov tuberkulózneho intoxikácie.

2. Pri liečení polyoxidóniom sa značne zlepšuje klinicko-rentgenologický obraz ochorenia, čo sa prejavuje rýchlejšim uzatvorením dutín rozpadu pľúcneho tkaniva, absorpciou zvyškových zmien v podobe ložísk a ohnísk.

3. Bola zistená normalizácia imunitného stavu: rýchle vylúčenie CIK a aktivácia predtým stratenej funkčnej aktivity buniek makrofagálneho článku.