

Изобретение относится к области медицины, а именно к фтизиатрии и иммунологии и может быть использовано для иммуностимулирующей терапии в комплексном лечении больных туберкулезом.

Наиболее близкими по технической сущности к предлагаемому являются исследования Т.Ф. Смуровой "Значение витамина "А" в защитно-приспособительных реакциях организма у больных туберкулезом легких и сахарным диабетом" (Саногенез.-Материалы конференции.-М.-1968.-С. 181-184). Автор рекомендует применение витамина А при туберкулезе, исходя из фазности процесса и обеспеченности организма витамином А. При этом Т.Ф. Смурова не учитывает: 1) что сочетание двух таких заболеваний, как туберкулез и сахарный диабет, определяют своеобразие клинической картины и определенные закономерности витаминного баланса; 2) иммунокорригирующие свойства препарата и, соответственно, иммунологические показания для назначения ретинола ацетата больным туберкулезом.

В основу изобретения поставлена задача усовершенствования способа иммуностимуляции путем выявления индивидуальной чувствительности к ретинолу ацетату для применения препарата в комплексной терапии больных туберкулезом легких, что приводит к снижению выраженности туберкулиновой аллергии, проявляющимися в снижении интенсивности РБТЛ, ИМП с РРД, титров противотуберкулезных антител и за счет этого повышению эффекта стимуляции.

Поставленная задача решается тем, что в способе иммуностимуляции, включающем введение ретинола ацетата, согласно изобретению, Предварительно проводят Еа-РОК в присутствии ретинола ацетата в дозе 15 ед./мл и при повышении активности розеткообразования на 30 % и более проводят лечение в дозе препарата 33000 ед. один раз в сутки в течение месяца.

Применение дозы в 15 ед. препарата на 1 мл основывается на двух моментах:

1) эта доза в 2,5 раза превышает концентрацию препарата в сыворотке (5,5-6,6 ед. на 1 мл), что рекомендуется для проведения пробирочных тестов с целью дальнейшей экстраполяции проб *in vitro* на уровень организма;

2) помимо того, параллельное использование двух доз, отличающихся на порядок (1,5 ед. и 150 ед.) от предлагаемой (15 ед./мл), ни у одного из обследованных больных не вызывало стимулирующего эффекта, в ряде случаев максимальная доза (150 ед.) по воздействию на лимфоциты не отличалась от оптимальной (15 ед.).

Для тестирования ретинола ацетата в тестах *In vitro* необходимо подготовить препарат в значительно меньшей дозировке, чем он применяется *per os* (таблетки, капсулы).

Витамин А является жирорастворимым, в связи с чем исключена возможность его растворения в больших весовых количествах в 0,85 % растворе NaCl (физиологическом растворе) или среде 199 (Игла).

Для создания концентрации, пригодной для пробирочных тестов, необходимо;

1) взвесить 1 мг ретинола ацетата (1 таблетка содержит 11,35 мг);

2) растворить навеску в 10 мл этанола (основной раствор);

3) разлить в пенициллиновые флаконы раствор ретинола ацетата в этаноле в количестве 0,1 мл;

4) выпарить этанол в термостате в течение 2 часов;

5) во флакон к выпаренному веществу добавить 1,0 мл среды, 189;

6) инкубировать с лимфоцитами периферической крови (2 млн/мл) в течение 30 минут при 37°С.

Как свидетельствуют данные, представленные в табл. 1, применение ретинола ацетата в комплексной терапии больных туберкулезом в соответствии с показаниями к назначению (повышение интенсивности Еакт-РОК на 30 % и более) приводит к снижению выраженности туберкулиновой аллергии у больных туберкулезом, выражающемуся в снижении интенсивности РБТЛ, ИМП с РРД, титров противотуберкулезных антител.

Из табл. 2 видно, что применение ретинола ацетата в комплексной терапии больных туберкулезом легких способствует сокращению сроков бактериовыделения и заживлению полостей распада.

В таблице 3 представлены данные, свидетельствующие о том, что применение ретинола ацетата в указанной дозе при определении целесообразности его назначений существенно влияет на основные показатели, характеризующие туберкулезный процесс.

Примеры конкретного выполнения изобретения:

Пример 1. Больной Я-ко В.В., 16 лет, № и/б 790. Диагноз при поступлении - очаговый туберкулез S₁, S₂ левого легкого в фазе инфильтрации.

При тестировании лимфоцитов с ретинола ацетатом отмечена стимуляция активного розеткообразования под влиянием препарата на 40 %, что обусловило целесообразность его клинического применения.

В результате проведенного лечения отмечена выраженная клинико-рентгенологическая динамика туберкулезного процесса.

При поступлении выявлялась высокая степень сенсibilизации лимфоцитов к туберкулину - РБТД с РРД - 27,3 %, при норме 0-3 %; ИМП с РРД - 0,2 при норме 0,8-1,0; РПГА - 1:32 при норме 0-1:4. После курса этиопатогенетической терапии с включением ретинола ацетата РБТЛ с РРД снизилась до 9,5 %, индекс миграции лейкоцитов под влиянием ППД повысился до 0,67, содержание противотуберкулезных антител не изменилось.

Пример 2. Больной Г-но Ю.Н., 16 лет, № и/б 702. Диагноз при поступлении - инфильтративный туберкулез S₂ правого легкого в фазе распада.

При поступлении отмечались признаки интоксикаций, при аускультации - жесткое дыхание, влажные хрипы. Благообращение в присутствии туберкулина резко повышено - 52,7 %. При тестировании лимфоцитов больного с ретинола ацетатом отмечена стимуляция активного розеткообразования на 35,4 %, что послужило основанием для назначения препарата. Лечение проводилось течение 1 месяца /доза -33000 ед. 1 раз в сутки).

В результате проведенного лечения отмечена значительная клинико-рентгенологическая динамика; заживление полости распада, уплотнение и рассасывание инфильтрата, исчезновение влажных хрипов, изменение РБТЛ с РРД до нормальных величины-1,5 %.

Пример 3. Больной К-ун А.Ю., 14 лет, № и/б 404. Диагноз при поступлении - левосторонний экссудативный плеврит туберкулезной этиологии.

При поступлении - жалобы на кашель, головные боли, потливость. Перкуторно - слева укорочение перкуторного тона, резко ослаблено дыхание. При тестировании лимфоцитов больного в тесте Еакт-РОК была

отмечена стимуляция на 22,6 %, что согласно изобретению, не дает основания для назначения ретинола ацетата. В тоже время препарат был назначен в течение 1 мес, в дозе 33000 ЕД 1 раз в сутки.

В результате проведенной комплексной терапии с включением ретинола ацетата исходно отрицательная реакция бластообразования с РРД (0 %) повысилась до 9,5 %, положительный тест ИМЛ с РРД (0,5) существенно не изменился (0,6), реакция пассивной гемагглютинации (1:16) несколько снизилась (1:8), но не достигла нормального уровня.

Пример 4. Больной П., 28 лет. Диагноз при поступлении - инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада. МБТ (+). Отмечались выраженные признаки интоксикации, при аускультации над указанной зоной мелкопузырчатые влажные хрипы. Бластообразование в присутствии туберкулина повышено - 47,7 %. В процессе тестирования лимфоцитов больного с ретинол ацетатом отмечена стимуляция Еакт-РОК на 30,3 %. Этот факт послужил основанием для назначения ретинола ацетата в дозе 33000 ЕД 1 раз в сутки в течение 1 месяца. Пациент получал также рифампицин 0,6, изониазид 0,9, этамбутол - 1,2. Отмечена положительная клиническая динамика: исчезновение признаков интоксикации, заживление полости распада, абацилирование. При контрольном иммунологическом исследовании нами отмечена нормализация ТБТЛ с РРД-2,0 %.

Пример 5. Больная Г., 42 года. Диагноз при поступлении: очаговый туберкулез верхней доли правого легкого в фазе инфильтрации, МБТ (-). При поступлении выявлена высокая степень сенсibilизации лимфоцитов к туберкулину: РБТЛ с РРД - 25,7 % (норма - 0-3 %). Тестирование лимфоцитов с ретинола ацетатом не проводилось, но препарат был назначен в дозе 3300,0 ЕД 1 раз в сутки в течение 1 месяца. Через 2 месяца проведено контрольное иммунологическое исследование, при котором выявлена сенсibilизация лимфоцитов в РБТЛ с РРД -20,0 %. Отмечена положительная клиническая динамика в виде уменьшения инфильтрации верхней доли правого легкого, исчезновения признаков интоксикации.

Как видно из примеров, задача решается назначением ретинола ацетата, причем эффективность применения препарата и иммунокорригирующий его эффект находятся в зависимости от чувствительности лимфоцитов периферической крови больного к ретинола ацетату, что и определяет целесообразность назначения препарата.

Таблица 1

Чувствительность к туберкулину в тестах *In vitro* до и после лечения ретинола ацетатом

№ п/п	Группы обследованных	Количество больных	Показатели		
			РБТЛ с РРД /%/	ИМЛ с РРД /индекс миг- рации/	РПГА /усл.ед./
1	Контроль-здоровые лица	20	0,40 ± 0,03	0,85 ± 0,04	2,00 ± 0,4
2	Больные туберкулезом легких до лечения	11	23,7 ± 5,8	0,59 ± 0,09	4,0 ± 0,8
3	Больные туберкулезом легких после лечения Р	11	5,9 ± 1,4 P ₁₋₂ < 0,001 P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ < 0,01	0,92 ± 0,14 P ₁₋₂ < 0,005 P ₁₋₃ > 0,5 P ₂₋₃ < 0,02	3,4 ± 0,8 P ₁₋₂ < 0,02 P ₁₋₃ < 0,05 P ₂₋₃ > 0,5

Таблица 2

Эффективность лечения больных туберкулезом легких в
результате применения ретинола ацетата

Критерии оценки эффективности лечения	Группы больных	
	Основная /n = 60/ ле- ченные ретинола ацета- том	Контрольная /n = 48/
Прекращение бактериовыделения:		
через 1-3 мес.	20 /33,3 %/	13 /27,1 %/
через 4-5 мес.	46 /76,6 %/	30 /62,5 %/
через 5 мес. и более	60 /100 %/	48 /100 %/
Заживление полостей распада:		
через 1-3 мес.	21 /35,0 %/	10 /20,8 %/
через 4-5 мес.	37 /64,6 %/*	17 /37,8 %/
через 5 мес. и более	47 /81,2 %/*	30 /63,0 %/

Примечание: * – различие по сравнению с контрольной группой достоверно

Таблица 3

Эффективность лечения больных туберкулезом легких в
результате применения ретинола ацетата

Критерии оценки эффективности лечения	Группы больных		
	Основная / леченные РА по показаниям/ n = 60	Леченные РА без показаний n = 21	Контрольная n = 48
Прекращение бактериовыделения:			
через 1-3 мес.	20 /33,3 %/	5 /23,8 %/	13 /27,1 %/
через 4-5 мес.	46 /76,6 %/	13 /61,9 %/	30 /62,5 %/
через 5 мес. и более	60 /100 %/	21 /100 %/	48 /100 %/
Заживление полостей распада:			
через 1-3 мес.	21 /35,0 %/	4 /19,0 %/	10 /20,8 %/
через 4-5 мес.	37 /64,6 %/*	7 /33,3 %/**	17 /37,8 %/
через 5 мес. и более	47 /81,2 %/*	14 /66,6 %/	30 /63,0 %/

Примечание: * – различие 1-3 достоверно

** – различие 1-2 достоверно