

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ЦИКЛОФЕРОНОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

В. М. Коломиец, Н. В. Рублева

ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет

При патогенетической терапии в качестве иммуномодулятора использовали циклоферон для лечения впервые выявленных, с рецидивом и длительно болеющих больных с деструктивными формами туберкулеза легких. Препарат применяли на фоне антибактериальной терапии (курсовая доза 7,5 г), осложнений не отмечалось. Эффективность лечения (по общепринятым критериям) была достоверно выше, однако зависела от характера процесса. Рекомендовано применение циклоферона в течение интенсивной фазы основного курса лечения.

Ключевые слова: туберкулез, иммуномодулирующая терапия, циклоферон, эффективность лечения

EFFECTIVENESS OF IMMUNOMODULATING THERAPY OF PULMONARY TUBERCULOSIS WITH CYCLOFERON

V.M. Kolomiets, N.V. Rubleva

Kursk State Medical University

Cycloferon was used to treat newly diagnosed, recurrent and long-standing pulmonary TB. The dose of 7,5 g combined with antibacterial therapy caused no complications. The effectiveness of this therapy based on the generally-accepted criteria was significantly higher than standard treatment but varied depending on the character of pathological process. It is recommended to use cycloferon in the intense phase of the basal treatment.

Key words: tuberculosis, immunomodulating therapy, cycloferon, efficacy of therapy

При достигнутой стабилизации эпидемической ситуации в стране эффективность лечения туберкулеза остается на малопривлекательном уровне, что ставит под угрозу выполнение национальных программ (федеральных целевых программ) по борьбе с социально значимыми заболеваниями. Так, за последние 3 года прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада (одни из наиболее информативных показателей эффективности) на фоне применения режимов стандартной антибактериальной терапии (АБТ) у впервые выявленных больных составляют не более 65 и 35,5% соответственно [1]. В этой связи, к тому же в условиях модернизации здравоохранения, существует острая необходимость интенсификации лечения, так как надеяться только на этиотропную терапию, да еще проводимую в соответствии с широко разрекламированной ВОЗ программой DOTS, не приходится. В связи с этим продолжает оставаться актуальной интенсификация патогенетической терапии, в которой в последнее время применяются различные иммуномодуляторы, прежде всего иммуностимуляторы. Одним из них является препарат циклоферон, который соответствующими приказами Минздравсоцразвития (от 21.07.06 № 571 № 572 и от 17.08.06 № 612) рекомендовано использовать и при лечении туберкулеза; этот препарат периодически включают в стандарты лечения отдельных заболеваний (например, гриппа — приказ от 21.07.06 № 460) и в перечень жизненно важных и необходимых лекарственных средств.

Циклоферон (меглумина акридонат) является индуктором интерферона (IFN); при его использовании эндогенно синтезируется собственный IFN, который в отличие от рекомбинантных IFN не обладает антигенностью. При введении препарата ранний IFN индуцируется уже через 4—8 ч, максимальный уровень (пик)

достигается через 8 ч и постепенно снижается к 24 ч (от момента введения препарата); полностью IFN исчезает через 48 ч. Активность IFN в плазме или сыворотке крови человека тесно связана с концентрацией циклоферона [2, 3]. Иммунорегуляторные свойства опосредуются через активацию IFN γ . При повышении его выработки циклоферон способствует восстановлению Т-клеточного звена иммунитета: нормализует уровни субпопуляций CD3+, CD4+, а также количество CD16+ (естественных киллеров), CD8+, CD72+-(Т-лимфоцитов) [4]. Выработка IFN нормализуется как при иммунодефицитном, так и при аутоиммунном состоянии [5].

Известно, что неконтролируемая продукция провоспалительных цитокинов является одной из главных причин неблагоприятного течения туберкулеза легких. Включение циклоферона в режимы стандартной АБТ на раннем этапе интенсивной фазы (ИФ) основного курса лечения (ОКЛ) при туберкулезе путем повышения уровня цитокинов Th1-ответа и снижения уровня цитокинов Th2-ответа может обеспечить быстрое исчезновение клинических проявлений заболевания, уменьшение массивности бактериовыделения или его прекращение, ускоренную позитивную динамику экссудативных проявлений, инволюцию очагово-инфильтративных проявлений и закрытие полостей распада.

Так как циклоферон может оказывать воздействие на коррекцию адаптационных реакций организма, его применение может сказываться на формировании приверженности больного к лечению, что повышает эффективность ОКЛ [6].

Применение циклоферона в терапии социально значимого заболевания — туберкулеза с учетом положительных результатов будет реализацией Федеральной целевой программы по предупреждению распростране-

ния и борьбе с социально значимыми заболеваниями на период 2007—2012 г. (изначально утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 11.12.06 № 1706. Вместе с тем эффективность и безопасность применения циклоферона при туберкулезе, особенно при разном характере процесса (деструктивные формы туберкулеза легких у впервые выявленных больных, у больных с рецидивом и с хроническим течением процесса), изучены недостаточно.

Целью исследования было выявление эффективности и безопасности применения циклоферона при лечении деструктивных форм туберкулеза легких у впервые выявленных больных, у больных с рецидивом и с хроническим течением процесса.

Материал и методы

Основную группу составили 97 больных (82 мужчины и 15 женщин) в возрасте от 18 до 60 лет ($36,8 \pm 11,6$ года, с разными клиническими формами туберкулеза легких, которым назначали режимы стандартной АБТ и циклоферон.

Клиническая структура туберкулеза легких у больных основной группы представлена в табл. 1.

Распространенность процесса с учетом очаговой диссеминации у большинства больных не превышала 60% объема легочной ткани. Поражение в пределах 1—2 сегментов отмечено у 6 (6,2%) больных, доли легкого — у 13 (13,4%), одного легкого — у 13 (13,4%), обоих легких — у 65 (67%).

Полостные образования (участки распада легочной ткани) определяли методами лучевой (рентгенологической) диагностики у всех 97 больных, из них у 3 (3,1%) общий диаметр полостей (сформированных каверн с фиброзными стенками, полостей распада в разрушенном легком при казеозной пневмонии) превышал 4 см, у 89 (91,7%) — не превышал 4 см, еще у 5 (5,2%) имела место деструкция ткани диаметром до 1 см без четко сформированных стенок.

У всех больных при микроскопическом исследовании и посеве мокроты на твердые питательные среды обнаружено бактериовыделение. Лекарственная устойчивость (ЛУ) микобактерии туберкулеза (МБТ) имела место у 20 (19,6%) больных, в том числе у 2,1% ЛУ только к изониазиду, у 17,5% ЛУ — к одному — трем антибактериальным препаратам основного и резервного ряда. Множественная ЛУ МБТ имела место у 8 (8,2%) больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

Из клинических признаков туберкулезного процесса преобладали слабовыраженный (у 81,4% больных) и выраженный (у 16,5%) астенический синдром, повышение в начале заболевания температуры тела до 38°C (у 93,8%), частый кашель с выделением 50 мл и более мокроты (у 54,6%) и одышка при физической нагрузке (у 58,7%).

При определении приверженности к лечению по авторской методике отмечена ее низкая степень у 47 (48,5%) больных.

Контрольную группу составили 214 впервые выявленных больных, 26 больных с рецидивом и 228 длительно болеющих больных, у которых рентгенологически диагностированы полостные изменения в легких (фаза распада). Все 468 больных контрольной группы в начале ИФ ОКЛ являлись бактериовыделителями, ЛУ МБТ к одному — трем антибактериальным препаратам основного или резервного ряда определена у 228 (48,7%) больных, в том числе множественная ЛУ МБТ выявлена у 7,9% бактериовыделителей.

После верификации диагноза заболевания, согласно диагностическим критериям МКБ-10, у больных начинали

Таблица 1. Клинические формы туберкулеза легких и характер процесса у больных основной группы

Клиническая форма	Общее количество больных	Больные		
		впервые выявленные	длительно болеющие	с рецидивом
Диссеминированный	44 (45,4)	16	26	2
Инфильтративный	22 (22,7)	21	—	1
Фиброзно-кавернозный	31 (31,9)	8	22	1
Итого ...	97	45	48	4

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3 в скобках указан процент.

ИФ ОКЛ в режиме стандартной АБТ и проводили исследование приверженности больного к лечению по авторской методике. Не менее чем через 2 нед ИФ ОКЛ больному назначали циклоферон на 55 дней (курсовая доза 7,5 г).

На протяжении всего курса лечения каждые 2 нед в течение ИФ ОКЛ и приема препарата проводили клинический анализ крови, микроскопическое исследование мокроты, по показаниям рентгенологическое исследование (рентгенография, томография) и биохимическое исследование крови. После окончания исследования регламентированной продолжительности (до 3 мес при условии соблюдения режима стандартной АБТ) контрольное обследование включало углубленное комплексное обследование, включая рентгено-компьютерную томографию и определение приверженности больного к лечению.

АБТ назначали в соответствии с нормативными документами (приказ Минздрава России от 21.03.03 № 109), однако с учетом характера туберкулезного процесса и спектра ЛУ МБТ к АБТ в режимах I и IIА начинали и проводили у 42 (43,3%) больных, у остальных лечение проводили в индивидуальном режиме (практически в режиме IIБ). Наиболее часто в режимы лечения входили АБП основной группы — рифампицин (91,7%), пиперазид (92,8%), этамбутол (92,8%) и изониазид (80,4%), из препаратов резерва наиболее часто (в 37,1% случаев) назначали фторхинолоны.

Практически все больные принимали препараты, направленные на коррекцию побочного действия АБП: гепатопротекторы, пробиотики, витамины.

В контрольной группе преобладали больные фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с хроническим течением процесса. Особенностью исследования являются значительный удельный вес больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких среди впервые выявленных больных, а также наличие в контрольной группе больных старше 60 лет.

Статистическую обработку материалов исследования проводили с вычислением достоверности различий между математическими ожиданиями в сравниваемых группах, которые считали достоверными при уровне вероятности менее 0,05 (5%). Обработку данных проводили с использованием современных программных комплексов Microsoft Windows XP и применением стандартных пакетов статистических программ Statistica и Microsoft Excel.

Об эффективности лечения судили по динамике:

- дополнительных критериев оценки (данных о клинической картине) — исчезновению или значительному уменьшению респираторных жалоб, симптомов интоксикации и клинических проявлений, нормализации показателей периферической крови (по данным клинического анализа крови), что характеризовалось как клиническое улучшение;
- морфологических изменений по данным рентгенологических методов исследования — уменьшению количества очагов, участков инфильтративных изменений, размера деструктивных изменений (полостей), рубцеванию полостей;

Таблица 2. *Эффективность лечения у наблюдаемых больных*

Показатель	Контроль-ная группа	Опытная группа	<i>p</i>
Количество больных:	468		97
с клиническим улучшением	399 (85,3)	93 (95,8)	< 0,01
с положительной морфологической динамикой, по данным рентгенологического исследования	161 (34,4)	52 (53,6)	< 0,01
с прекращением выделения МБТ	276 (58,9)	74 (76,3)	< 0,01

- изменений бактериовыделения по данным исследования мокроты — прекращению бактериовыделения по данным микроскопического исследования мокроты или посева во 2, 3 и 5-й месяцы ИФ ОКЛ.

Результаты и обсуждение

Из включенных в исследование 134 больных туберкулезом легких исследование полностью завершили 97

(72,4%). Таким образом, анализ эффективности и безопасности препарата проводили у 97 больных.

В течение всей ИФ ОКЛ у больных опытной группы непереносимости циклоферона не выявлено. Побочные реакции на АБП (устраняемые реакции на препараты основного и резервного ряда) отмечены у 7 (7,2%) больных.

Полученные результаты использования препарата представлены в табл. 2.

У всех больных основной группы по сравнению с контрольной достоверно чаще отмечалось исчезновение симптомов интоксикации с нормализацией показателей клинического исследования крови, что рассматривалось как клиническое улучшение. Достоверно с большей частотой и в более короткие сроки отмечалась положительная динамика морфологических изменений по данным рентгенологического исследования. Важный критерий эффективности — бактериовыделение — тоже был достоверно более высоким в опытной группе по сравнению с контрольной. Показатели эффективности с учетом основных критериев и характера процесса представлены в табл. 3.

Наибольшая эффективность лечения при использовании циклоферона достигнута у впервые выявленных больных. Прекращение бактериовыделения достигнуто не только с большей частотой, но и в более короткие сроки от начала ИФ ОКЛ.

Таблица 3. *Эффективность лечения у наблюдаемых больных с учетом основных критериев и характера процесса*

Больные	Контрольная группа	Опытная группа	<i>p</i>
Впервые выявленные	214	45	—
В том числе:			
с клиническим улучшением	185 (86,4)	43 (95,5)	< 0,05
с положительной морфологической динамикой по данным рентгенологического исследования	123 (57,5)	38 (84,4)	< 0,01
с прекращением выделения МБТ:	176 (82,2)	43 (95,6)	< 0,01
В том числе			
через 2 мес	112 (63,6)	30 (69,7)	> 0,05
через 3 мес	32 (18,2)	12 (27,9)	> 0,05
через 2 и 3 мес	144 (81,8)	42 (97,7)	< 0,01
на начало 5-го месяца	43 (18,2)	1 (2,3)	< 0,01
Длительно болеющие	228	48	—
В том числе:			
с клиническим улучшением	190 (83,4)	46 (93,7)	< 0,05
с положительной морфологической динамикой по данным рентгенологического исследования	26 (11,4)	11 (22,6)	> 0,05
с прекращением выделения МБТ:	81 (35,5)	26 (54,2)	< 0,05
В том числе:			
на конец 3-го месяца	20 (24,7)	14 (53,8)	< 0,05
на конец 5-го месяца	61 (75,3)	12 (46,2)	< 0,05
С рецидивом	26	4	—
В том числе:			
с клиническим улучшением	24 (92,3)	4 (100,0)	> 0,05
с положительной морфологической динамикой по данным рентгенологического исследования	12 (46,2)	3 (75,0)	> 0,05
с прекращением выделения МБТ	19 (73,0)	4 (100,0)	< 0,01
В том числе:			
через 2 мес	9 (47,3)	—	—
через 3 мес	9 (47,3)	2 (50,0)	—
через 2—3 мес	18 (94,6)	2 (50,0)	> 0,05
на начало 5-го месяца	1 (5,4)	2 (50,0)	> 0,05

При лечении длительно болеющих больных достигалось прежде всего клиническое улучшение. Прекращение бактериовыделения отмечали достоверно чаще, чем в контрольной группе, и достигалось оно в более короткие сроки (в конце 3-го месяца). Что же касается морфологических изменений по данным рентгенологического исследования, то отличий от контрольной группы не было.

У больных с рецидивами туберкулеза применение циклоферона приводило к клиническому улучшению, как и у длительно болеющих пациентов, однако статистического подтверждения нам получить не удалось ввиду недостаточного количества наблюдаемых больных с рецидивами туберкулеза и ограниченного времени исследования.

При мониторинге нежелательных явлений лекарственного препарата при приеме курсовой дозы (7,5 г) циклоферона побочных эффектов не обнаружено.

Назначение нового препарата на фоне режима стандартной АБТ может способствовать изменению отношения больного к проводимой этиотропной терапии и тем самым сформировать у него положительное отношение к лечению, строгое соблюдение режима, что имеет принципиальное значение. Так, при определении при-

верженности к лечению по авторской методике в начале ИФ ОКЛ приверженность к лечению отсутствовала у 53,6% больных опытной группы, а после назначения циклоферона приверженность к лечению отмечалась у 93,8% больных.

Выводы

1. Использование индукторов интерферона эффективно при проведении интенсивной фазы основного курса лечения впервые выявленных больных, длительно болеющих больных (хроническое течение процесса) и больных с рецидивом туберкулеза легких на фоне применения режимов стандартной антибактериальной терапии. При продолжительности лечения 55 дней и курсовой дозе 7,5 г на фоне интенсивной фазы основного курса лечения отмечалось ускоренное исчезновение симптомов интоксикации, прекращение бактериовыделения (в 76,3% случаев по сравнению с 58,9% в контрольной группе) и увеличение частоты положительной динамики процесса по данным рентгенологического исследования (у 53,6% больных по сравнению с 34,4% в контрольной группе).

2. Использование — циклоферона при лечении туберкулеза безопасно и не дает побочных эффектов.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет

Кафедра фтизиопульмонологии

Коломиец Владислав Михайлович — зав. каф., д-р мед. наук, проф.; e-mail: vladcom@mail.ru

Рублева Наталья Владимировна — ассистент кафедры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романцов М. Г., Коваленко А. Л. Индуктор интерферона — циклоферон. Итоги и перспективы клинического применения. Обзор. С. Петербург; 2007; www.medi.ru
2. Ивлев С. Р. Использование препарата циклоферон в терапии остро прогрессирующих форм туберкулеза легких. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. 2006; 1: 12—8.
3. Лазаренко Л. Л. Антиоксиданты и иммуностропные препараты в терапии больных туберкулезом легких. Врач. 2005; 9: 66—7.
4. Демидов С. Н., Вольф С. Б., Суханов Д. С. Влияние цикло-

ферона на концентрацию интерферона-гамма и ИЛ4 в крови у пациентов с туберкулезом легких. В кн.: Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом; Материалы Всероссийской науч.-практ. конф., 20—22 окт. 2011. СПб.; 2011.

5. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений. Основные экономические показатели за 2008—2010 годы (Статистические материалы). М.; 2011.
6. Филиппова Т. П. Патогенетические направления, аутогенетически направленная коррекция адаптационных реакций организма в лечении больных с вторичными формами туберкулеза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.

Поступила 30.11.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.272.4.03:616.127-005.4-06:616.379-008.64

ВОЗМОЖНОСТИ МЕКСИКОРА ПРИ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИИ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, М. А. Косивцова

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России

Проведено открытое проспективное рандомизированное 16-недельное исследование с целью изучения влияния мексикора в составе комбинированной терапии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом (СД) 2-го типа с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на структурные и функциональные показатели печени. Продемонстрированы возможности мексикора как гепатопротективного средства, уменьшающего частоту развития цитолитического синдрома при использовании в составе комбинированной терапии атерогенной дислипидемии с применением статинов у больных ИБС и СД 2-го типа с НАЖБП. В группе пациентов, получающих мексикор в составе комбинированной терапии ИБС и СД 2-го типа с НАЖБП, статистически значимо снизился процент больных с повышенным уровнем гамма-глутамилтранспептидазы. Отмеченный эффект можно расценить как прогностически благоприятный для больных ИБС и СД 2-го типа, так как высокая активность этого фермента рассматривается в настоящее время как предиктор высокого кардиоваскулярного риска. Использование мексикора способствует более выраженному сочетанному гиполлипидемическому эффекту, а также уменьшает выраженность инсулинорезистент-