

УДК 616.61 – 002.53: 615.37

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

© Коломиец В.М., Рублева Н.В., Вольф С.Б.¹, Демидик С.Н.¹

Кафедра фтизиопульмонологии Курского государственного медицинского университета, Курск;

¹ Кафедра фтизиопульмонологии Гродненского государственного медицинского университета,
Гродно, Республика Беларусь

E-mail: kaf.phthis@gmail.com

Эффективность лечения туберкулеза в настоящее время остается на достаточно низком уровне. В условиях модернизации здравоохранения существует острая необходимость интенсификации лечения. В патогенетической терапии распространенных деструктивных форм туберкулеза легких использовали иммуномодулятор циклоферон. Применяли препарат в различных курсовых дозах на фоне антибактериальной терапии, осложнений не отмечалось. Установлено достоверное повышение эффективности лечения по общепринятым критериям, в зависимости от характера процесса, в 71,1% случаев и прекращение бактериовыделения в 76,3% случаев против 45,9% и 58,9% на фоне стандартной терапии. Циклоферон может оказывать воздействие на коррекцию адаптационных реакций организма, его применение может сказываться на формировании приверженности лечению больного, что повышает эффективность основного курса лечения.

Ключевые слова: туберкулез, патогенетическая терапия, иммуномодулятор, циклоферон.

THE EFFICIENCY OF IMMUNOMODULATORS IN THE TREATMENT OF DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

Kolomiez V.M., Rubleva N.V., Volf S.B.¹, Demydic S.N.¹

Tuberculosis Departament of Kursk State Medical University, Kursk;

¹ Tuberculosis Departament of Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

The efficiency of managing pulmonary tuberculosis is at a low level. In modern conditions there is a need for treatment intensification. The drug Cycloferon is used in pathogenetic therapy of destructive forms of pulmonary tuberculosis as immunomodulator. The drug was administered in various course doses together with antibacterial therapy. There are no complications during the therapy. The treatment efficiency (76.3%) is increased and the MBT excretion is discontinued (71.1%) reliably more frequent as compared with the standard therapy course (45.9% and 58.9% accordingly). Cycloferon may influence the loyalty to treatment of patients with tuberculosis and increase the efficiency of a basic course of treatment.

Keywords: tuberculosis, pathogenetic therapy, immunomodulator, Cycloferon.

Эффективность лечения туберкулеза в настоящее время остается на достаточно низком уровне, несмотря на достигнутую стабилизацию эпидемической ситуации в стране, что ставит под угрозу выполнение национальных программ (ФЦП) по борьбе с социально значимыми заболеваниями. Так, за последние три года прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада (одни из наиболее информативных показателей эффективности лечения) на фоне применения стандартных режимов химиотерапии составляют среди впервые выявленных больных не более чем 65% и 35,5% соответственно [4]. В условиях модернизации здравоохранения существует острая необходимость интенсификации лечения, так как надеяться только на этиотропную терапию, да еще проводимую в соответствии с широко рекламированной ВОЗ программой DOTS, не приходится. В связи с этим продолжает оставаться актуальным применение различных видов патогенетической терапии, прежде всего иммуномодуляторов. Одним из них является препарат цик-

лоферон, который используется и при лечении туберкулеза, что соответствует приказам Минздрава [№ 571 от 21 июля 2006 г.; № 572 от 21 июля 2006 г. и № 612 от 17 августа 2006 г.]. Данный препарат периодически включается в стандарты лечения отдельных заболеваний [грипп, приказ № 460 от 21 июля 2006 г.] и в перечень жизненно важных и необходимых лекарственных средств.

Циклоферон (меглумина акридонатацетат) является индуктором интерферона (IFN). При его использовании эндогенно синтезируется собственный интерферон, который, в отличие от рекомбинантных интерферонов, не обладает антигенными свойствами. При введении препарата ранний IFN индуцируется уже через 4-8 часов, пик достигается к 8 часам, постепенно снижаясь к 24 часам (от момента введения препарата) и полностью исчезает после 48 ч, активность интерферона в плазме или сыворотке крови человека тесно связана с концентрацией циклоферона [2, 3]. Иммунорегуляторные свойства опосредуются

через активацию γ - IFN. 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). Выработка интерферона нормализуется как при иммунодефицитном, так и при аутоиммунном состояниях [1].

Известно, что неконтролируемая продукция провоспалительных цитокинов является одной из главных причин неблагоприятного течения туберкулеза легких. Использование препарата циклоферон на этапе интенсивной фазы основного курса лечения туберкулеза (ИФ ОКЛ) путем повышения уровня цитокинов Th1-ответа и снижения уровня цитокинов Th2-ответа может обеспечить ускоренную ликвидацию клинических симптомов заболевания, снижение массивности или прекращения бактериовыделения, положительную динамику экссудативных проявлений, инволюцию очагово-инфильтративных проявлений и закрытие полостей распада.

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

Применение циклоферона в лечении туберкулеза легких, с учетом положительных результатов, реализовано Федеральной целевой программой по предупреждению распространения и борьбе с социально значимыми заболеваниями на период 2007-2012 г. (изначально утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации (№ 1706-р от 11.12.2006 г.). Однако безопасность и эффективность его применения при различном характере процесса (деструктивные формы, рецидив и хроническое течение) изучены недостаточно.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились в два этапа. На первом этапе было обследовано 206 пациентов с распространенными (поражение 3 и более сегментов) процессами в легких. Методом рандомизации больные были разделены на основную группу (ОГ) – 111 больных и группу сравнения (ГС) – 95 больных.

Пациенты ОГ и ГС существенно не отличались по возрастному и половому составу. В обеих группах преобладали мужчины 69% (ОГ) и 70,4% (ГС) соответственно, $p > 0,05$. Средний возраст обследованных больных в ОГ составил $43 \pm 11,3$, в ГС - $46 \pm 12,5$ лет, $p > 0,05$. При поступлении в противотуберкулезный диспансер у обследованных

преобладали следующие клинические формы: инфильтративный - 74,6% (ОГ) и 79,6% (ГС), диссеминированный – 21,1% (ОГ) и 18,5% (ГС). Наличие полостей распада подтверждено с помощью метода компьютерной томографии у 74,1% (ОГ) и 78,9% (ГС) больных. Бактериовыделение в группах отмечалось в 76% и 79,6% соответственно. Характерна высокая частота наличия МЛУ МБТ – 46,3% (ОГ) и 41,9% (ГС) ($p > 0,05$).

У всех пациентов были проведены стандартные общеклинические, рентгенологические и лабораторные исследования. Определялась концентрация IFN- γ и IL-4 в сыворотке крови до начала лечения (в течение первой недели) и через 2 месяца терапии методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Цитокин», Санкт-Петербург.

Пациенты в группе сравнения в течение основного курса лечения получали только антибактериальную терапию. Больные в основной группе, на фоне химиотерапии, получали препарат циклоферон, который был назначен впервые 2 недели интенсивной фазы в виде раствора 125 мг/мл по 2,0 мл 1 раз внутримышечно согласно инструкции по медицинскому применению.

На втором этапе, в основной группе наблюдали 97 больных в возрасте от 18 до 60 лет с деструктивными формами туберкулеза легких. Из них мужчин – 82, женщин - 15. Впервые выявленный процесс был отмечен у 45, рецидив у 4, хроническое течение у 48 пациентов.

Участки распада легочной ткани определялись методами лучевой диагностики у всех больных, из них у 3 (3,1%) общий диаметр полостей (сформированных каверн с фиброзными стенками) был более 4 см, у 89 (91,7%) - до 4 см в диаметре, и у 5 (5,1%) имела место деструкция ткани до 1 см в диаметре, без четко сформированных стенок.

Лекарственная устойчивость микобактерии туберкулеза (ЛУ МБТ) имела место у 20 (20,6%) больных. ЛУ только к изониазиду составила 2,1%, к 1-3 АБТ основного и резервного ряда у 17,5%. Множественная лекарственная устойчивость МБТ имела место у 8 (8,2%) больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

Из клинических признаков туберкулезного процесса преобладали слабовыраженный (81,4%) и выраженный (16,5%) астенический синдром; субфебрильная температура (93,8%); продуктивный кашель с выделением ≥ 50 мл мокроты (54,6%); одышка при физической нагрузке у 58,7% больных.

В группе сравнения наблюдали 214 впервые выявленных больных, 26 с рецидивом туберкулезного процесса. 228 больных имели хронический процесс, у которых с помощью лучевых ме-

тодов диагностированы полостные изменения в легких (фаза распада). Все больные контрольной группы в начале ИФ ОКЛ являлись бактериовыделителями. ЛУ к одному-трем АБП основного или резервного ряда определялась у 228 (48,7%) больных, в том числе МЛУ МБТ была выявлена в 7,9% бактериовыделителей с ЛУ МБТ.

Схемы антибактериальной терапии назначали в соответствии с нормативными документами (приказ № 109). I и IIА режим был назначен 42 (43,3%) больным (с учетом спектра ЛУ АБП). Остальные пациенты лечились по режиму II Б. Наиболее часто в режимы лечения входили АБП основной группы – рифампицин - 91,7%, пипразинамид - 92,8%, этамбутол - 92,8% и изониазид - 80,4%, из препаратов резервного ряда чаще всего назначали фторхинолоны – в 37,1% случаев.

Практически все больные принимали препараты, направленные на коррекцию побочных действий АБП (гепатопротекторы, пробиотики, витамины).

В клинической структуре ГС преобладали больные ФКТЛ с хроническим течением процесса. Особенностью исследования является значительный удельный вес больных с ФКТЛ среди впервые выявленных больных, а также наличие в контрольной группе больных в возрасте старше 60 лет.

Критериями эффективности лечения являются:

- исчезновение или значительное уменьшение симптомов интоксикации, проявлений грудного синдрома, нормализация показателей периферической крови (по данным клинического исследования крови);

- динамика морфологических изменений по данным лучевых (Р-рентгенологических) методов исследования - уменьшение количества очагов, участков инфильтративных изменений, размеров деструктивных изменений (полостей), рубцевание полостей;

- прекращение бактериовыделения по данным микроскопии мокроты или посева, на 2, 3 и 5 месяцы ИФ ОКЛ.

Статистическая обработка материалов исследования проводилась с использованием критерия Вилкоксона с вычислением степени достоверности различий между математическими ожиданиями в сравниваемых группах, которые считались достоверными при величине уровня вероятности менее 0,05 (5%). Обработка данных проводилась с использованием современных программных комплексов Microsoft Windows-XP, применением стандартных пакетов статистических программ MS Excel, SPSS (версия 13.0), Prizm 5.0 (GraphPad Software Inc.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность применения циклоферона как иммуностимулятора в патогенетической терапии установлена по оценке динамики концентрации IFN-γ до и после 2 месяцев лечения у пациентов ОГ и ГС на первом этапе. Через 2 месяца терапии уровень IFN-γ в ОГ с использованием циклоферона значительно вырос ($p=0,004$), в ГС же достоверных различий в его динамике не выявлено, $p=0,65$. Но через 2 месяца терапии средние показатели концентрации IL-4 как в ОГ, так и в ГС при исходно одинаковом значении снижаются синхронно и статистически незначимо (табл. 1). Последнее было основанием для применения данного препарата в новом режиме лечения на втором этапе исследований.

При анализе эффективности ИФ ОКЛ установлено, что более быстрая (до одного месяца) ликвидация клинических проявлений интоксикационного синдрома наблюдалась в ОГ - у 79,4%, против 53,9% в ГС, ($p=0,0009$). Абациллирование мокроты к 2 месяцам терапии подтверждена у 51,1% пациентов ОГ, а в ГС – у 39,5% ($p>0,05$). Через 4 месяца лечения прекращение бактериовыделения бактериологическим методом было установлено в ОГ у 75,3% пациентов, в ГС – у 59,2% ($p=0,02$). По окончании ИФ ОКЛ негативация мокроты наблюдалась у 85,4% (ОГ) и 67,3% (ГС) больных соответственно ($p=0,005$). Закрытие полостей распада в легких к концу стационарного этапа лечения достигнуто у 64,1% пациентов ОГ и у 48,2% - ГС ($p=0,07$). При этом следует отметить, что в основной группе закрытие полостей происходило в более ранние сроки: до 4 месяцев - в 47,4% случаев, в группе сравнения лишь в 39,3%, $p>0,05$. Положительная рентгенологическая динамика к 4 месяцам терапии наблюдалась у 80,1% пациентов ОГ и 44,2% больных ГС ($p=0,001$).

В целом, при оценке исхода ОКЛ на этом этапе клинический эффект достигнут чаще у пациентов ОГ – в 71,1% по сравнению с больными в ГС 45,9% ($p=0,008$).

На втором этапе больным ОГ не менее чем через две недели от начала ИФ ОКЛ назначался препарат циклоферон в течение 55 дней, курсовая доза – 7,5 г. Непереносимости больными препарата циклоферон не выявлено. Побочные реакции на АБП отмечались у 7 больных (7,2%).

У больных ОГ, принимающих циклоферон по измененной схеме, удалось достичь следующих результатов: клиническое улучшение достигнуто в 95,8% случаев ОГ и у 85,3% ГС ($p<0,01$), по положительная морфологическая динамика по

Таблица 1

Динамика уровней IFN- γ и IL-4 в сыворотке крови
в группе обследованных больных (пг/мл)

Группы		Исходный уровень	Через 2 месяца	p
Основная группа	IFN- γ	119,6 (41,98-371,1)	248,7 (164,9-532,1)	0,004*
	IL-4	14,6 (9,2-25,2)	12,4 (10,2-23,8)	0,4
Группа сравнения	IFN- γ	146,2 (50,7-418,7)	227,7 (96,9-489,01)	0,65
	IL-4	15,5 (8,61-24,6)	12,7 (8,01-16,4)	0,14

Примечание: * – критерий Вилкоксона (медиана и 25-75% квартильные различия).

Таблица 2

Показатели эффективности с учетом
основных критериев и характера процесса

Показатели эффективности лечения	Основная группа		Группа сравнения		P
	n	%	n	%	
А. Впервые выявленные	214	100	45	100	
А.1. Клиническое улучшение	185	86,4	43	95,5	P<0,05
А.2. Положительная морфологическая динамика по данным R-обследования	123	57,5	38	84,4	P<0,01
А.3. Прекращение выделения МБТ	176	82,2	43	95,6	P<0,01
Б. Длительно болеющие	228	100	48	100	
Б.1. Клиническое улучшение	190	83,4	46	93,7	P<0,05
Б.2. Положительная морфологическая динамика по данным R-обследования	26	11,4	11	22,6	p>0,05
Б.3. Прекращение выделения МБТ	81	35,5	26	54,2	P<0,05
С. Рецидив	26	100	4	100	
С.1. Клиническое улучшение	24	92,3	4	100,0	p>0,05
С.2. Положительная морфологическая динамика по данным R-обследования	12	46,2	3	75,0	p>0,05
С.3. Прекращение выделения МБТ	19	73,0	4	100,0	P<0,01

данным R-обследования соответственно у 53,6% и 34,4% ($p<0,01$), прекращение бактериовыделения отмечалось в 76,3% и 58,9% ($p<0,01$) больных сравниваемых групп наблюдения.

У всех больных при различном характере процесса сравнительно с контрольной группой 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 R-обследования. Важный критерий эффективности бактериовыделение также был достоверно более высоким в опытной группе по сравнению с контрольной. Однако при оценке эффективности с учетом основных критериев и характера процесса выявлены

следующие особенности, представленные в табл. 2.

Оказалось, что наиболее высокая эффективность лечения при использовании препарата циклоферон достигнута у впервые выявленных больных. При этом по показателю эффективности (прекращение бактериовыделения), этот показатель достигнут не только с большей частотой, но и в более короткие сроки от начала ИФ ОКЛ.

При лечении длительно болеющих, хронических больных достоверно чаще достигалось, прежде всего, клиническое улучшение. Прекращение бактериовыделения по частоте, в целом, было также достоверно выше по сравнению с контрольной группой, но достигалось в более короткие сроки (в конце 3 месяца). Что же касается динамики морфологических изменений по данным R-исследования, то ее частота была такой же, как и в контрольной группе.

Анализировать и делать выводы об эффективности использования препарата циклоферон при рецидиве туберкулеза не представляется возможным из-за малого количества наблюдений, однако статистически (малые выборки) эффективность по основным показателям аналогична показателям, достигнутым при лечении длительно болеющих больных.

Следует также учесть, что в ОГ учитывались результаты использования ИФ ОКЛ большей продолжительности, что соответствует рекомендациям (стандартам) приказа №109, в то время как в ГС эти показатели учитывали после окончания приема циклоферона. Не исключено, что по окончании ОКЛ, то есть прекращения и фазы продолжения, показатели могли быть также изменены.

Побочных явлений при курсовой дозе 7,5 г препарата циклоферон не было выявлено.

На основании вышесказанного можно сделать следующие выводы. Назначение нового препарата на фоне стандартного режима АБТ может способствовать изменению отношения больного туберкулезом к проводимой специфической терапии и тем самым формировать у него положительное отношение к лечению, строгое соблюдение режима, что имеет принципиальное значение. Так, при определении степени приверженности лечению по авторской методике (положительное решение по заявке на изобретение), в начале ИФ ОКЛ приверженность лечению отсутствовала у 53,6% наблюдаемых больных опытной группы, после назначения циклоферона приверженность лечению отмечалась у 93,8% исследуемых больных.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Применение циклоферона в комплексном лечении больных деструктивными формами туберкулеза легких способствует повышению концентрации IFN- γ в сыворотке крови.

2. Активация Th1-иммунного ответа под действием циклоферона способствует ранней ликвидации клинических проявлений интоксикации, положительной клинико-

рентгенологической динамике и прекращению бактериовыделения, что, по данным когортного анализа, приводит к успешным результатам лечения в 71,1% случаев (45,9% на фоне стандартной терапии).

3. Использование препаратов индукторов интерферона эффективно при проведении интенсивной фазы основного курса лечения впервые выявленных, длительно болеющих (хроническим течением процесса) и больных с рецидивом деструктивного туберкулеза легких, на фоне использования им стандартных режимов антибактериальной терапии. При продолжительности лечения 55 дней и курсовой дозе 7,5 г на фоне ИФ ОКЛ отмечалось быстрое исчезновение симптомов интоксикации, прекращение бактериовыделения в 76,3% случаев сравнительно с группой сравнения в 58,9% и повышение частоты положительной динамики процесса по данным лучевых методов обследования у 53,6% больных сравнительно с 34,4% в группе сравнения.

4. Использование препаратов индукторов интерферона, в частности циклоферона, при лечении туберкулеза безопасно и не вызывает побочных действий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Л.С., Филиппова Т.П., Кочкин А.В. Применение циклоферона при лечении больных туберкулезом со слабовыраженными клиническими проявлениями // *Терапевтический архив*. – 2010. – № 11. – С. 49-53.
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. – С. 12-18.
3. Лазаренко Л.Л. Антиоксиданты и иммуностропные препараты в терапии больных туберкулезом легких // *Врач*. – 2005. – № 9. – С. 66-67.
4. *Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений. Основные экономические показатели за 2008-2010 годы (Статистические материалы)*. – М., 2011. – 156 с.