

## КОМПЛЕКСНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ СОПРОВОЖДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗАПУЩЕННЫМ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ

Павленко Е. П., Рублева Н. В.

*ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет».*

*Министерства здравоохранения России.*

*Кафедра клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии.  
г. Курск, Россия.*

**Ключевые слова:** туберкулез; приверженность лечению; иммуномодуляторы; циклоферон.

**Резюме:** цель работы — выяснение эффективности препарата циклоферон у пациентов с запущенными формами лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких. Проведены исследования 158 пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких. Используя циклоферон, удалось достигнуть различной степени эффективности лечения у разной категории пациентов, с достоверным увеличением значений цитокинов у больных ФКТЛ.

**Resume:** goal — clarification of efficiency of Cycloferon at patients with the advanced forms of a drug-resistant pulmonary tuberculosis. Researches of 158 patients with a fibro-cavitory pulmonary tuberculosis are conducted. Using Cycloferon, it was succeeded to reach various degree of efficiency of treatment at different category of patients, with reliable augmentation of values of cytokines at patients with a fibro-cavitory pulmonary tuberculosis.

**Актуальность.** Стабилизация эпидемической ситуации по туберкулёзу в странах Союзного государства Россия-Беларусь требует дальнейшей интенсификации противоэпидемических мероприятий и прежде всего повышения эффективности лечения. В новой стратегии ВОЗ приоритетное значение уделяется лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ ТБ), эпидемия которого может выйти из-под контроля [5,8]. Эффективность лечения больных с ЛУ ТБ является одним из основных целевых индикаторов Государственной программы развития здравоохранения России до 2020 г [4,7].

В настоящее время для достижения клинического излечения лиц, больных туберкулезом, необходимо учитывать целый ряд факторов (характеристик) [1,9]. Прежде всего - эпидемиологическую опасность (бактериовыделение, характер возбудителя, наличие устойчивости к антибактериальным препаратам). Принципиальное значение имеет наличие деструктивных изменений в поражённом органе [10].

При фиброзно-кавернозном туберкулезе лёгких (ФКТЛ), как хроническом воспалительном процессе, развивается вторичная иммунная недостаточность, что наряду с несостоятельностью компенсаторных механизмов обуславливает развитие тяжелого деструктивного процесса с формированием множественных полостей распада и неэффективностью специфической терапии. Изменяется не только количество различных иммунокомпетентных клеток, но нарушается их функциональная активность и регуляция цитокинов [6].

При снижении угрозы эпидемии туберкулеза выделение такой группы стало

необоснованным, однако и сейчас, вследствие несвоевременного выявления заболевания и неудач этиотропной терапии с развитием вторичной лекарственной устойчивости, необходимость выделения контингентов больных «запущенным туберкулезом» (ЗапТБ) вновь становится реальностью [2]. К тому же следует учитывать, что лечение больных с ЗапТБ, крайне мало эффективно не только из-за наличия у них лекарственной устойчивости МБТ (далее ЛУ МБТ), но и низкой приверженности лечению. Результаты современных методов лечения ЗапТБ на примере ФКТЛ, даже при использовании новых режимов этиотропной терапии, явно ниже ожидаемых. Более того, обосновывается тактика оказывать этой категории больных преимущественно паллиативную медицинскую помощь [3].

**Цель:** выяснить безопасность и эффективность иммуномодулирующей терапии сопровождения при лечении больных запущенным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких.

**Задачи:** 1. Исследовать иммунный статус больных запущенным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких до и после противотуберкулезной терапии в комбинации с иммуномодулирующей терапией; 2. На основе полученных данных, установить эффективность иммуномодулирующей терапии сопровождения у данных больных.

**Материал и методы.** В рандомизированное исследование были включены 158 больных ФКТЛ, находившихся на лечении в ГБУЗ "Областной клинический противотуберкулёзный диспансер", как критерии включения взяты: возраст пациентов от 20 до 70 лет, проведение основного курса лечения в интенсивной фазе (ИФ ОКЛ) и наличие верифицированного диагноза ФКТЛ. Критерии исключения: возраст моложе 20 лет, наличие злокачественных новообразований, отсутствие информированного согласия на участие в исследовании.

Были сформированы 2 группы пациентов, сопоставимые по категориям туберкулёзного процесса: в основную 1 группу включены 54 больных ФКТЛ, получавших, кроме этиотропной терапии (ЭТ), в качестве иммуномодулирующей терапии сопровождения (ИТС) комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий (КЛРМ) и иммуномодулятор циклоферон (ЦФ - ООО «НТФФ ПОЛИСАН», Санкт-Петербург), применяемый в таблетированной форме, в дозе 0,25 г 2 раза в неделю до окончания ИФ ОКЛ. Группа сравнения 2 включала 104 больных ФКТЛ, получавших ЭТ и КЛРМ.

Большинство больных 1 группы (83 %), получавших иммуномодулирующую терапию сопровождения, как и пациенты 2 группы, находились в возрасте 30 - 49 лет, женщин было 12 %. Анализ социального статуса пациентов показал, что, несмотря на работоспособный возраст, в 91 % они не работали, а в 42 % - в течение от 2 до 4 лет находились в местах лишения свободы.

Все пациенты обследованы с использованием стандартных общеклинических и лабораторных методов, включая определение ЛУ МБТ молекулярно-генетическими методами согласно Приказу МЗ РФ № 951.

Эффективность лечения учитывали по критериям в соответствии с клиническими рекомендациями и нормативными требованиями (приказ МЗ РФ №50): 1 - прекращение бактериовыделения и выраженная динамика данных

клинического обследования лучевыми методами (МБТ-ДЛМ), 2. - продолжающееся бактериовыделение при прогрессировании (МБТ+ПП); 3 - прерывание ИФ ОКЛ на фоне клинического улучшения (ПрОКЛ)

Статистическую обработку результатов проводили с использованием персонального компьютера и пакета прикладных программ "СТАТИСТИКА 6.0",  $t < 2$  и  $p$  более 0,05 принимали за величину недостаточного уровня статистической значимости.

**Результаты и их обсуждение.** У 70 % больных имелись выраженные клинические проявления заболевания, симптомы интоксикации в различных сочетаниях встречались практически у всех больных, кашель с мокротой отмечался в 94 %, одышка - в 54 %, боли в грудной клетке -30% и кровохарканье в 9 % случаев. У 12,9 % больных процесс был двусторонним, а в 38,8 % случаев занимал все лёгкое.

На Рис.1 представлена эффективность лечения после окончания ИФ ОКЛ в рекомендованные клиническими рекомендациями сроки с учетом ИТС. Так, показатель наиболее высокой эффективности (МБТ-ДЛМ) достигнут у впервые выявленных больных у 27 из 47 (57,4%), то у пациентов с хроническим течением процесса лишь у 46 из 96 (47,9%). Наиболее же низкий результат получен при лечении больных с рецидивом - у 3 из 15 (20%).

**Таблица 1** — эффективность лечения после окончания ИФ ОКЛ

Группы	Категория	Эффективность			
		1.МБТ-ДЛМ	2 ПрОКЛ	3 МБТ+ПП	Всего
<b>1</b>	в/выявлен	13			13
	рецидив	2	2		4
	хроник	18	19		37
	А	33	21		54
	%	61,11	38,89		100,00
<b>2</b>	в/выявлен	14	18	2	34
	рецидив	1	10		11
	хроник	28	29	2	59
	А	43	57	4	104
	%	41,35	54,81	3,84	100,00
<b>Итого</b>	А	76	78	4	158
	%	48,11	49,35	2,54	100,00

С целью выяснения характера влияния ИТС на эффективность лечения определяли состояние иммунитета по уровню отдельных про- и противовоспалительных цитокинов, которые возможно использовать при ФКТЛ. Исходный уровень цитокинов (ИУ) и после окончания срока ИФ ОКЛ (ОК) у наблюдаемых больных представлены на Рис.2. В качестве контрольной группы использовали показатели уровня цитокинов у 54 больных хроническим обструктивным бронхитом.

**Таблица 2** — Содержание уровня цитокинов у больных ФКТЛ до и после лечения.

Методы терапии сопровождения		Содержание цитокинов у больных ФКТЛ (пг/мл)				
		IFN -у,	TNF- а,,	IL- 2,	IL-4,	IL-6,,
1 группа КЛРМ+ЦФ( n = 54)	ИУ	3,2 8±2,42	12,56 ±4,51	6,8 4±3,44	9,03 ±3,98	35,66 ±6,52
	ОК	5,2 8±3,04	14,36 ±4,80	6,3 6±4,77	10,06 ±4,07	38,52 ±4,09
	t	2,4 3	0,32	0,0 8	0,18	0,50
2 группа КЛРМ (n = 104)	ИУ	3,2 5±1,74	14,96 ±3,50	7,9 9±2,66	9,03 ±2,81	35,66 ±4,7
	ОК	3,8 6±4,77	12,58 ±1,89	8,2 6±3,25	10,14 ±2,70	37,26 ±2,96
	t	0,1 1	0,42	0,0 5	0,18	0,28

В эпоху химиотерапии при лечении главное внимание уделяется медикаментозным методам, личностные же и индивидуальные психоэмоциональные факторы в построении стратегии лечения и реабилитации учитываются существенно в меньшей степени. Установлена связь между состоянием психоэмоциональной сферы больного туберкулезом и течением заболевания [8]. Истинные причины низкой приверженности остаются нераспознанными и нередко опровергают современные терапевтические методики.

Приверженность лечению больных туберкулёзом (ПБЛ) определяли (количественно) по авторской методике с последующим проведением ИФ ОКЛ [7]. Оценив степень ПБЛ и выявив основные факторы, препятствующие лечению, применяли методы, направленные на их нейтрализацию, следовательно, на повышение ПБЛ и, соответственно, качества лечения и реабилитации больных. В их проведении участвовал весь медицинский персонал, а также психологи и социальные работники, это были индивидуальные тренинги, психологическое консультирование, медикаментозная терапия и меры социальной поддержки.

Таблица 3—показатели приверженности больных до и после лечения

Методы терапии сопровождения	Показатели приверженности больных лечению (в стенах)	
	До ИФ ОКЛ	После окончания ИФ ОКЛ
КЛРМ (n = 104)	3,8	3,4
КЛРМ+ЦФ (n = 54)	4,2	5,8*
p	p>0,05	p<0,05

Примечание: \* - p<0,05

Из табл. 2 следует, что при использовании ИТС наиболее выраженное и стойкое повышение ПБЛ отмечалось именно при использовании циклоферона, в то время как при применении стандартных режимов этиотропной терапии и даже в сочетании с КЛРМ оно было нестойким и низким.

Установлено также, что возраст пациентов существенно не влиял на

результаты лечебно-реабилитационных мероприятий. В свою очередь, режим лечения очень тесно был связан со своевременностью выявления заболевания (следовательно, началом лечения) по принципу прямой корреляции ( $r = +0,858$ ), устойчивостью микобактерий к антибактериальным препаратам ( $r = +0,496$ ) и сопутствующими заболеваниями ( $r = +0,183$ ) и обратно связан с выраженностью приверженности ( $r = -0,395$ ).

В целом эффективность лечения была связана с характером течения туберкулёза ( $r = +0,272$ ) (эффект был выше в случае выраженного интоксикационного синдрома в первый месяц пребывания в стационаре) и зависела от наличия сопутствующих заболеваний ( $r = +0,196$ ) и интенсивности (частоты) побочных реакций на препараты этиотропной терапии ( $r = +0,230$ ).

Степень приверженности зависела от применения циклоферона ( $r = +0,435$ ), но резко снижалась при малой эффективности лечения ( $r = -0,852$ ), наличии сопутствующих заболеваний ( $r = -0,308$ ), побочных реакций ( $r = -0,203$ ), отсутствии эффекта от предыдущего курса лечения ( $r = -0,265$ ) и экономическом неблагополучии больного ( $r = -0,244$ ).

У больных ФКТЛ высокая ПБЛ прямо коррелировала с эффективностью лечения и была установлена при благоприятном течении процесса в  $(100,0 \pm 1,6)$  % случаев. Средний уровень приверженности сочетался с положительным эффектом лечения у  $(24,04 \pm 4,21)$  % пациентов. При отсутствии положительного эффекта он обнаруживался у  $(64,42 \pm 4,72)$  %, а при ухудшении - в  $(11,54 \pm 3,15)$  %. При низкой приверженности ухудшение отмечено у  $(83,33 \pm 11,24)$  %, а при отсутствии динамики процесса - в  $(16,67 \pm 11,24)$  %.

**Выводы:** Использование иммуномодулирующей терапии сопровождения (циклоферон) при лечении пациентов с запущенным туберкулезом легких позволяет в разной степени повысить эффективность лечения у пациентов различных категорий, заключающуюся в достоверном увеличении содержания цитокинов в крови у больных ФКТЛ.

#### Литература

1. Баласанянц Г.С., Галкин В.Б., Новиков Г.А., Рудой С.В., Асеев А.В., Карпов А.В. Оказание паллиативной помощи больным туберкулезом. Медицинский альянс 2014. №4. С. 2-18
2. Богородская, Е. М. Организационные аспекты лечения больных туберкулезом в современных социально-экономических условиях / Е. М. Богородская, С. В. Смердин, С. А. Стерликов. – М., 2011. – 215 с.
3. Боровицкий В. С. Современные методы лечения хронических деструктивных форм туберкулёза на примере фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких // Пульмонология. -2014. -№ 1. -С. 102–108.
4. Кноринг Б.Е., Давыдова Н.И. Цитокины как предиктор развития процесса при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких. /Мед. альянс, 2014, № 4. С. 21-36
5. Коломиец В.М., Рублева Н.В., Коломиец В.И. Эффективность иммуномодулирующей терапии сопровождения больных запущенным туберкулезом легких. //Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017, Том 80. №2, С. 21-26
6. Равильоне М., Коробицин А. А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру устойчивого развития, вклад Российской Федерации. //Туб. И болезни легких. 2016. №11. С. 7-15
7. Способ повышения эффективности лечения больных туберкулезом. Патент на изобретение №2611398. Россия. Регистрация в Государственном регистре изобретений РФ 21 февраля 2017 г

8. Филиппова Т.П. Патогенетически направленная коррекция адаптационных реакций организма в лечении впервые выявленных больных с вторичными формами туберкулеза легких. Автореф. дис. доктор. – М. – 2008.

9. Global Tuberculosis Report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. Geneva: World Health Organization, 2016.

10. Kaufmann S.H., Hahn H. Mycobacteria and TB. — Berlin, 2003. — 155 p.

Репозиторий БГМУ