

Клиническая эффективность циклоферона в составе комплексной терапии туберкулёза. Систематический обзор и результаты мета-анализа

Н. К. МАЗИНА¹, П. В. МАЗИН¹, Р. Х. ХАФИЗЬЯНОВА²

¹ Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров

² Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань

Clinical Efficacy of Cycloferon in The Complex Therapy of Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis Results

N. K. MASINA¹, P. V. MASIN¹, R. KH. KHAFIZYANOVA²

¹ Kirov State Medical University, Kirov

² Kazan State Medical University, Kazan

Проведена обобщённая оценка клинической эффективности циклоферона как иммуномодулятора-адьюванта в составе базисной терапии туберкулёза лёгких с учётом неоднородности групп сравнения и изменчивости показателей отклика на препарат. Из массива литературных данных (531 статья в рецензируемых научных изданиях по клинической эффективности препарата «Циклоферон») были извлечены 9 публикаций, которые легли в основу систематического обзора и метаанализа. Вычисляли значения formalизованных показателей клинической эффективности циклоферона (повышение абсолютной и относительной пользы, отношение шансов, ЧБНЛ и др.). Хотя они варьировали в разных рандомизированных клинических исследованиях, но эта изменчивость нивелировалась единым дизайном и симметричностью групп сравнения, что позволило интерпретировать результаты как отражение реальной клинической практики. Показано, что применение циклоферона для усиления иммуногенеза при фармакотерапии туберкулёза более, чем в 2,7 раза повышает шансы быстрого выздоровления и снижения вероятности неблагоприятных явлений базисной терапии.

Ключевые слова: циклоферон, туберкулёз (лёгочная форма), метаанализ, отношение шансов, унифицированные показатели клинической эффективности, частоты исходов, модели фиксированных и случайных эффектов, гетерогенность и анализ чувствительности.

The generalized assessment of cycloferon immunologic modulator efficacy was carried out to estimate its' therapeutic potency as an adjuvant as a part of basic therapy of pulmonary tuberculosis. Heterogeneity of comparison groups and variability of therapeutic response indicators was taken into account. Nine publications formed the basis of the systematic overview and meta-analysis after being extracted from an array of scientific literary data (531 scientific publications on clinical performance of cycloferon drug). The values of the formalized indicators of cycloferon clinical efficacy (increase in absolute and relative benefits, odds ratio, NNT, etc.) were calculated. Efficacy parameters varied in different randomized clinical trials, but this variability was leveled by uniform design and symmetry of the comparison groups to allow the results interpretation as a reflection of real clinical practice. It is shown that the use of cycloferon to enhance immunogenesis in pharmacotherapy of tuberculosis increases rapid recovery rate by more than 2.7 times and decreases the likelihood of adverse effects.

Keywords: cycloferon, tuberculosis (pulmonary form), meta-analysis, odds ratio, unified indicators of clinical efficacy, outcomes frequency, models of fixed and random effects, heterogeneity and sensitivity analysis.

Туберкулёз — одна из десяти ведущих причин смертности в общемировом масштабе. В 2016 г. было первично инфицировано туберкулёзом 10,4 млн человек, а умерло от этой болезни 1,7 млн. [1]. Открытый туберкулёз, устойчивый к изониазиду и рифампицину, называют полирезистентным к лекарственной терапии, что составляет 3,8% у вновь выявленных и 20% у ранее лечившихся пациентов. В 2012 г. эта форма болезни унесла жиз-

ни 170 000 больных во всем мире. Новых случаев полирезистентного туберкулёза в том же 2012 г. было обнаружено 450 000 [2], а в 2016 г. — уже более полумиллиона [1].

С 2009 по 2016 гг. отмечается ежегодный рост полирезистентных форм на 20% [3]. Так же выявляют «расширенную» множественную устойчивость микобактерий не только к рифампицину с изониазидом, но и к одному и более фторхинолонам вместе с инъекционными антибиотиками второй линии (амикацин, канамицин и капреомицин). В странах Европы полирезистентными и «расширенно» — резистентными являются более 50% случаев рецидивирующего туберкулёза [3].

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции:

Возбудитель *Mycobacterium tuberculosis* («палочка Коха») обладает уникальными способностями адаптироваться к условиям внутренней среды человеческого организма и предпочитает внутриклеточную локализацию. Благодаря этому микобактерии могут десятилетиями персистировать в латентном состоянии без репликации и выраженных клинических проявлений, нарушая при этом функции иммунной системы. Инфицированные палочками Коха макрофаги обладают разными вариантами геномной нестабильности и повреждений ДНК, отсутствующих в здоровых клетках. Вероятно, это связано с тем, что при взаимодействии клетки и возбудителя происходят попытки запуска внутриклеточных защитных механизмов, приводящих к выработке промежуточных соединений азота и реактивного кислорода, повреждающих геном. Эти процессы выявляются фазово-контрастной микроскопией: инфицированные макрофаги имеют периферические нуклеарные вздутия, отсутствующие в здоровых клетках. Кроме того, интрацеллюлярное воздействие микобактерий сопровождается деконденсацией хроматина, разрывами ядерной оболочки, формированием микроядер, другими микроскопическими аномалиями иммунокомпетентных клеток [4].

Считается, что в патогенезе туберкулёза важную роль играет интерлейкин-зависимый иммунодефицит с нарушениями цитокиновой сети, неконтролируемой продукцией провоспалительных цитокинов и дисбалансом разных субпопуляций Т-лимфоцитов [5]. Особенности выработки Th1-цитокинов при контакте с микобактериями туберкулёза проявляются снижением устойчивости к возбудителю, уменьшением чувствительности к γ -интерферону, ослаблением HLA-зависимого представления антигенов [5]. Развивается функциональная недостаточность клеток лимфоцитарно-макрофагального ряда, снижается количество клеток CD3, CD4, в частности лимфоцитов CD45RA. Анергия и усиленный апоптоз Т-клеток сопровождается ростом экспрессии ранних (CD25) и поздних (CD95) цитокиновых рецепторов, в субпопуляциях CD4+ и CD8+ возникает блок клеточного цикла и кроме снижения продукции ИЛ-2 падает выработка γ -интерферона [6].

Из-за отсутствия защиты от инфекции компенсаторно возрастает продукция ИЛ-4 и ИЛ-10, что усугубляет анергию иммунитета. Кроме того, у больных туберкулёзом снижается способность дендритных клеток стимулировать выработку интерферонов Т-клетками. Напротив, растет стимуляция иммуносупрессивных цитокинов. Снижение способности клеток крови к синтезу γ -интерферона на посттранскрипционном уровне наблюдается более чем у 80% больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулёзом,

что чаще всего сочетается с торможением функций макрофагов посредством ИЛ-4 и ИЛ-10 [6].

Стратегия полной победы над туберкулёзом реализуется ВОЗ с 2015 г. К 2025 г. планируется остановить глобальную эпидемию этого заболевания, снизив количество летальных исходов на 75%, а заболеваемость — на 50%. К 2035 г. смертность от туберкулёза должна быть уменьшена на 95% по сравнению с 2015 г., а заболеваемость должна снизиться на 90%, то есть менее 10 новых случаев на 100 тыс. населения [1].

Для достижения этих целей созданы новые химиотерапевтические препараты к полирезистентным и «расширенно»-резистентным штаммам микобактерий. Заканчивается II-фаза клинических исследований бедаквилина и деламанида. Успешно проявил себя линезолид при добавлении к схемам базисной терапии туберкулёза, хотя для этого инновационного препарата описаны случаи резистентности и нежелательные эффекты в виде периферических нейропатий и митохондриальной токсичности. Менее убедительными оказались результаты испытаний клофазимина, который не исключают из резерва назначений при микобактериальной полирезистентности, и комбинаций карбапенем/claveулонат [3].

Таким образом, многочисленные случаи неэффективности противотуберкулёзной терапии, роста резистентности возбудителя к имеющимся лекарственным препаратам, несовершенства скрининга и выявления ранних стадий заболевания, необратимый характер ухудшения дыхательной функции вследствие манифестации лёгочных форм туберкулёза даже после полного от него излечения делают актуальным развитие новых терапевтических методик по борьбе с ним, включая иммунотропную фармакотерапию. С учётом того, что существенную роль в патогенезе туберкулёза играют нарушения иммунитета, в частности, дефицит продукции интерферонов, эффективным дополнительным средством лечения могут послужить индукторы эндогенного интерферона.

Эффективным средством является отечественный препарат циклоферон (ЦКФ) — низкомолекулярный индуктор эндогенного интерферона, относящийся к классу акрилонов и обладающий широким спектром биологической активности [7–14].

Основными клетками, выделяющими ИФН после введения ЦКФ, являются макрофаги, Т- и В-лимфоциты. ЦКФ обладает прямым и опосредованным (через выработку ИФН) иммунотропным эффектом [9, 15], активирует Т-лимфоциты и NK-клетки, нормализует баланс между CD4+- и CD8+-клетками, снижает уровень В-лимфоцитов в периферической крови, повышает синтез высокоаффинных антител, а также синтез и активность α -ИФН. Кроме того, ЦКФ активирует фагоцитоз, повышает чувствительность

Таблица 1. Список ссылок на публикации, извлеченные для систематического обзора и метаанализа с обозначением нозологий и точек исхода, характеризующих клинические эффекты ЦКФ при туберкулёзе

Ссылка	Точки исходов, характеризующие эффективность медикаментозного вмешательства с участием ЦКФ*
[16]	1. Нормализация основных клинико-лабораторных показателей
[17]	1. Нормализация температуры тела 2. Отсутствие жалоб на слабость через 8 нед. 3. Отсутствие кашля с мокротой 4. Прекращение бактериовыделения к концу 4-й недели 5. Прекращение бактериовыделения к концу лечения ЦКФ 6. Инволюция инфильтратов в лёгких к концу лечения ЦКФ
[18] г	1. Исчезновение явлений интоксикации через 1 мес. 2. Нормализация показателей ОАК через 2 мес. 3. Прекращение бактериовыделения за 4 мес. 4. Исчезновение каверн в легких 5. Эффективность стационарного лечения: «значительное улучшение» + «улучшение»
[19]	1. Закрытие полостей распада в легких к концу лечения
[20]	1. Исчезновение интоксикационного синдрома через 1 мес. 2. Прекращение бактериовыделения через 2 мес. 3. Прекращение бактериовыделения через 4 мес. 4. Закрытие полостей распада в легких к концу стационарного периода 5. Исчезновение очагово-инфилтратационных изменений через 4 мес. лечения 6. Эффективность стационарного лечения: «значительное улучшение» + «улучшение» 7. Комплексный показатель «излечен» + «лечение завершено»
[21]	1. Увеличение содержания IFN γ через 2 мес. 2. Исчезновение интоксикационного синдрома через 1 мес. 3. Прекращение бактериовыделения через 4 мес. 4. Негативизация мокроты при выписке 5. Закрытие полостей распада в лёгких к концу стационарного периода 6. Исчезновение очагово-инфилтратационных изменений
[22]	1. Клинически значимое улучшение 2. Положительная морфологическая динамика 3. Прекращение бактериовыделения
[23]	1. Прекращение кашля через 14 дней 2. Исчезновение одышки к концу лечения 3. Исчезновение симптомов интоксикации через 1 мес. 4. Нормализация температуры тела через 7 сут. 5. Негативизация мокроты к концу лечения 6. Абасилирование пациента через 3 мес. 7. Положительная R-динамика в процессе лечения 8. Закрытие каверн за все время наблюдения 9. Закрытие каверн за 3 мес.
[24]	1. Позитивный обобщенный клинический эффект

Примечание. * – исходы обозначены в соответствии с терминологией, использованной авторами публикаций; ОАК – общий анализ крови; IFN γ – интерферон гамма.

нейтрофилов к другим иммунокорректорам и экспрессии антигенов. Он является индуктором синтеза мРНК для ИФН, интерлейкинов 1, 2, 6, индуцирует смешанный (Th1/Th2) тип иммунного ответа [10].

В клинических многоцентровых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях были доказаны позитивные фармакологические эффекты ЦКФ при лечении инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной природы [5, 7], при острых кишечных инфекциях у детей разной степени тяжести [7, 9, 10], у пациентов с гнойно-септической патологией органов брюшной полости [13, 14], при туберкулёze [16–24]. Во всех случаях применение ЦКФ вызывало нормализацию функциональных нарушений иммунной системы, ускоряло выздоровление, снижало частоту и тяжесть осложнений.

Цель работы — получение обобщенной оценки клинической эффективности ЦКФ при лече-

нии легочной формы туберкулёза на основании систематического обзора и последующего метаанализа результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Материал и методы

Необходимые расчёты выполняли по схемам и в последовательности, опубликованной нами ранее [25].

После сравнительного анализа текстов по ключевым словам — «циклоферон, таблетки, раствор, туберкулёз» были отобраны 28 (5,3%) публикаций. Если частоты исходов (положительных, полезных или их отсутствия) в группах сравнения были выражены в долях пациентов (%) с исходами по конечным точкам эффективности ЦКФ в группах сравнения (табл. 1), то по этим критериям извлекали количественные данные с высоким уровнем доказательности. Таких оказалось 9 публикаций [16–24], что в итоге составило 1,7% от всего массива опубликованных работ по ЦКФ. В качестве точек отсчета исходов при химиотерапии туберкулёза использовали суррогатные показатели клинической эффективности, которые фигурировали в публикациях по результатам РКИ с ЦКФ. Исследования проводились независимыми коллективами, в разное время и в раз-

УДОБНО
ДЛЯ ВРАЧЕЙ!



Универсальный
противовирусный препарат

- широкий спектр действия
- высокий профиль безопасности
- прямое противовирусное действие
- индукция эндогенного интерферона
- большой опыт применения



Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 150 мг, №10, 20, 50.
Р №001049/02 от 12.12.2007 раствор для в/в и в/м введения 125 мг/мл, 5 ампул по 2 мл.
Р №001049/03 от 28.08.2007 линимент 5%, 5 мл, 30 мл Р №001049/01 от 05.03.2010.

ООО «НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА «ПОЛИСАН»
INFO@POLYSAN.RU WWW.POLYSAN.RU

РОССИЯ, 192102, Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,
УЛ. САЛОВА, Д. 72, КОР. 2, ЛИТ. А,
ТЕЛ./ФАКС: +7 (812) 710-82-25

Интеллект на защите
здравья


Таблица 2. Частотные характеристики клинических эффектов ЦКФ при лечении туберкулёза легких согласно опубликованным результатам РКИ, включенным в систематический обзор и метаанализ

Ссылка на публи- кацию РКИ	Точки исходов, * в РКИ	Число пациентов в РКИ	Группы пациентов, получавших БТ			Группы пациентов, получавших дополнительно ЦКФ		
			N Контр	позитивные исходы, %	отсутствие позитивных исходов, %	N ЦКФ	позитивные исходы, %	отсутствие позитивных исходов, %
3	4	5	6	7	8	9	10	11
[16]	1.	60	25	53	47	35	83	27
[17]	1.	86	35	14	86	51	29	71
	2.			63	37		74	26
	3.			71	29		80	20
	4.			15	85		58	42
	5.			52	48		90	10
	6.			12	88		20	80
[18]	1.	82	34	48	52	48	65	35
	2.			48	52		66	34
	3.			26	74		39	61
	4.			70	30		81	19
	5.			64	36		81	19
[19]	1.	57	31	32	68	26	69	31
[20]	1.	206	95	54	46	111	79	21
	2.			40	60		51	49
	3.			59	41		75	25
	4.			48	52		64	36
	5.			44	56		80	20
	6.			64	36		99	1
	7.			46	54		71	29
[21]	1.	91	38	24	76	53	60	40
	2.			23	77		44	56
	3.			45	55		70	30
	4.			69	31		86	16
	5.			54	46		66	34
	6.			47	53		78	22
[22]	1.	565	468	85	15	97	96	4
	2.			34	66		54	46
	3.			59	41		76	24
[23]	1.	78	39	90	10	39	97	3
	2.			70	30		93	7
	3.			67	33		81	19
	4.			27	73		58	42
	5.			93	7		96	4
	6.			71	29		82	18
	7.			80	20		95	5
	8.			40	60		62	38
	9.			20	80		41	59
[24]	1.	86	30	44	56	56	94	6

Примечание. Обозначения точек исходов медикаментозного вмешательства приведены в соответствии с табл. 1.

ных лечебных учреждениях. Конфликт интересов отсутствовал.

По данным о числе пациентов с «позитивными» и «отрицательными» клиническими эффектами лечения, согласно точкам исходов (табл. 2), была создана формализованная совокупность унифицированных показателей клинической эффективности ЦКФ для метаанализа в общепринятом [15] формате (табл. 3, 4).

Далее, сформировали обобщенные симметричные группы сравнения. Одну обозначили как контрольную, где все пациенты получали базисную противотуберкулезную терапию (БТ) в качестве активного плацебо, другую — как основную, в которой пациенты получали дополнительно ЦКФ.

Принципиальной особенностью сформированных данных явилась их гетерогенность, поскольку именно такой подход, а не «идеальные РКИ» с жестким протоколом, открыл возможность имитировать реальную клиническую практику.

Статистическую значимость различий в группах сравнения по частотным характеристикам разных параметров-откликов (ЧИЛ и ЧИК) оценивали по критерию χ^2 , который вычисляли по абсолютному количеству пациентов с определен-

ным исходом профилактики или лечения («заболели», «не заболели», «осложнения» и др.) [15].

Результаты исследования

После дополнительного разделения на подгруппы в соответствии с параметрами-откликами (см. табл. 1) и видом фармакотерапии (базисной или с участием ЦКФ) в параллельных группах сформировалась внутригрупповая гетерогенность опубликованных данных (см. табл. 2), которая, была симметричной по отношению к видам фармакотерапии (БТ или БТ+ЦКФ).

В соответствии с точками отсчета, обозначенными в текстах извлеченных публикаций [16–24], вычисляли долю позитивных (улучшающих результаты БТ) и «негативных» (ухудшающих результаты БТ или отсутствия дополнительного позитив-

Таблица 3. Значения унифицированных показателей клинической эффективности ЦКФ при лечении туберкулёза легких по опубликованным результатам РКИ, включённым в систематический обзор и метаанализ

Ссылка	Исходы*	ЧИЛ, %	ЧИК, %	χ^2	p	ПАП, %	ПОП, %	ЧБНЛ	ОШ	95%ДИ	95%ДИ
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[16]	1	83	53	6,61	0,012	30	57	3	4,46	1,2	17,5
[17]	1	29	14	2,66	0,103	15	107	7	2,5	0,74	9,74
	2	74	63	1,34	0,238	11	17	9	1,73	0,6	4,85
	3	80	71	0,93	0,334	9	13	11	1,64	0,53	5,07
	4	58	15	17,06	0,000	43	287	2	8,57	2,63	32,17
	5	90	52	16,39	0,000	38	73	3	8,69	2,52	33,80
	6	20	12	1,02	0,313	8	67	13	1,89	0,48	8,98
[18]	1	65	48	2,49	0,114	17	35	6	2,05	0,76	5,53
	2	66	48	3,15	0,076	18	38	6	2,26	0,83	6,11
	3	39	26	1,52	0,217	13	50	8	1,82	0,64	5,4
	4	81	70	1,27	0,26	11	16	9	1,81	0,56	5,8
	5	81	64	2,86	0,091	17	27	6	2,36	0,77	7,4
[19]	1	69	32	7,73	0,005	37	116	3	4,72	1,35	16,97
[20]	1	79	54	15,28	0,000	25	46	4	3,3	1,72	6,39
	2	51	40	2,65	0,103	11	28	9	1,58	0,88	2,86
	3	75	59	5,84	0,016	16	27	6	2,06	1,1	3,9
	4	64	48	5,04	0,025	16	33	6	1,89	1,04	3,44
	5	80	44	28,6	0,000	36	82	3	5,1	2,64	9,97
	6	99	64	41,74	0,000	35	55	3	61,3	9,6	2513
	7	71	46	13,15	0,000	25	54	4	2,86	1,55	5,3
[21]	1	60	24	12,04	0,001	36	150	3	4,91	1,79	14,06
	2	44	23	3,77	0,052	21	91	5	2,47	0,90	7,08
	3	70	45	5,77	0,016	25	56	4	2,86	1,1	7,45
	4	86	69	3,51	0,061	17	25	6	2,6	0,84	8,28
	5	66	54	1,86	0,29	12	22	8	1,57	0,61	4,03
	6	78	47	8,73	0,003	31	66	3	3,8	1,40	10,40
[22]	1	96	85	8,29	0,004	11	13	9	4,09	1,47	15,79
	2	54	34	13,23	0,000	20	59	5	2,25	1,41	3,58
	3	76	59	10,22	0,001	17	29	6	2,24	1,33	3,88
[23]	1	97	90	0,86	0,355	7	8	14	4,34	0,40	219
	2	93	70	5,28	0,22	23	33	4	5,33	1,24	31,7
	3	81	67	2,67	0,104	14	21	7	2,38	0,74	8,1
	4	58	27	7,51	0,006	31	115	3	3,66	1,29	10,54
	5	96	93	0,000	1,000	3	3	33	1,54	0,12	19,37
	6	82	71	1,56	0,28	11	15	9	1,8	0,54	6,22
	7	95	80	2,87	0,09	15	19	7	4,77	0,85	48,49
	8	62	40	3,28	0,07	22	55	5	2,3	0,85	6,3
	9	41	20	3,85	0,05	21	105	5	2,78	0,89	8,51
[24]	1	94	44	26,01	0,000	50	114	2	23,1	5,3	134
Итог статистического моделирования при мета-анализе											
								мета	2,84	2,48	3,2
								M-X	2,82	2,47	3,2
								Случ.	2,73	2,53	3,2

Примечание.* – обозначения точек исходов медикаментозного вмешательства приведены в соответствии с табл. 1; мета – значения ОШ мета-анализа; М-Х – значения ОШ с поправкой Мантелля–Хензеля на фиксированный эффект; случ. – значения ОШ с поправкой на случайный эффект.

ного эффекта) результатов (исходов) лечения (см. табл. 2). Точки исходов были однотипными в группах сравнения в пределах одного РКИ и измерялись в одинаковых шкалах, однако конкретные перечни точек отсчета между независимыми РКИ могли различаться.

Во всех случаях точки отсчета отражали векторы (направленность и величину) исходов медикаментозных вмешательств типа БТ и БТ+ЦКФ симметрично по группам сравнения, а именно – более высокие частоты позитивных исходов по всем параметрам-откликом на фоне введения ЦКФ в схемы фармакотерапии.

В дальнейшем доли позитивных исходов обозначили как ЧИЛ и ЧИК – частоты позитивных исходов в группах лечения ЦКФ и контрольной группе БТ, соответственно, и использовали для вычисления унифицированных параметров клинической эффективности ПАП, ПОП, ЧБНЛ и ОШ (табл. 3) [25]. Значения показателей-откликов, характеризующих улучшение состояния пациентов (нормализация температуры тела, исчезновение симптомов интоксикации, прекращение бактериовыделения, исчезновение очагово-инфилтратационных изменений и закрытие каверн, лабораторные показатели) в группе, получавшей

Таблица 4. Статистические характеристики унифицированных показателей клинической эффективности ЦКФ при лечении туберкулёза

Унифицированный показатель клинической эффективности	Описательные статистики показателей*					Значения критериев нормальности распределения	
	M	Me	Mo	SD	min-max	Lilliefors, p	Shapiro-Wilk W, p
ЧИЛ	71	75	81	19	20–99	>0,2	0,691
ЧИК	50	48	48	21	12–93	>0,2	0,608
ПАП	21	17	11	11	3–50	<0,05	0,036
ПОП	57	46	н/д	52	3–286	<0,01	0,000...
ЧБНЛ	6,6	5,8	9	5,3	2–33	<0,01	0,000...
ОШ	5,1	2,5	1,9	9,5	1,5–61	<0,01	0,000...

Примечание. * – M – средняя арифметическая; Me – медиана; Mo – мода; SD – средне квадратичное отклонение; min-max – минимальное и максимальное значение параметра в выборке; Lilliefors, p – значение критерия нормальности распределения; Shapiro-Wilk W, p – значение критерия нормальности распределения.

ЦКФ, как правило, статистически значимо отличались от таковых в группе традиционной противотуберкулёзной терапии.

Видно, что по совокупности точек исходов в сформированном массиве данных все значения ЧИЛ превосходили значения ЧИК, а в 26 случаев из 39 (66%) различия по частотам позитивных эффектов между группами, получавшими БТ+ЦКФ (ЧИЛ) и контрольными (ЧИК), получавшими только БТ, имели либо отчётливую тенденцию достоверности или были статистически значимы по критерию χ^2 ($0,1 < p < 0,001$).

Отметим, что разные точки отсчёта клинического эффекта обладали разной «информационной мощностью» ответа на ЦКФ. Действительно, в 18 случаев из 39 (46%) ПАП превышало 20%, в 29 случаях из 39 (74%) ПОП превышало 25%, в 35 случаях из 39 (89,7%) ЧБНЛ было меньше 10, и во всех случаях ОШ превышало 1,0.

Мета-анализ указал на повышение шансов благоприятных исходов в 2,84 раза (95% доверительный интервал колебался от 2,48 до 3,2), что было близко к значениям модели фиксированных эффектов Мантелля-Хензеля. Следовательно, большинство параметров-откликов клинической эффективности, несмотря на их неоднородность, объективно свидетельствовали о повышении результативности и качества медикаментозного вмешательства при лечении туберкулёза под влиянием дополнительного введения ЦКФ.

Следует подчеркнуть нелинейность характера адьювантной иммуностимулирующей поддержки ЦКФ, поскольку все значения параметров-откликов в виде точек отсчета, трансформированных в унифицированные показатели клинической эффективности, кроме ЧИК и ЧИЛ, имели существенные отклонения от нормального распределения (табл. 4).

Если детально проанализировать описательные статистики унифицированных показателей (соотношение M, Me, Mo и SD) [25] и значения критериев нормальности распределения (табл. 4), то очевидно, что в силу существенных отклонений от нормального распределения обычные про-

цедуры суммации и усреднения для оценки и интерпретации клинической эффективности ЦКФ не совсем корректны и могут искажать результат в условиях ненормального распределения и без учета гетерогенности и соотношения численности подгрупп (так называемых «весовых нагрузок»).

Поэтому при сопоставлении разных групп унифицированных показателей клинической эффективности ЦКФ при туберкулёзе (ПАП и ПОП, ЧБНЛ и ОШ) не удалось получить ее однозначно интерпретируемой и повторяющейся оценки. Для окончательной интерпретации клинической эффективности ЦКФ по опубликованным данным потребовалось их статистическое объединение, поэтапная оценка внутренней и внешней гетерогенности, что обычно осуществляется с помощью метаанализа и позволяет избежать систематической ошибки, смещения статистических оценок и получить объединенную количественную оценку клинической эффективности препарата.

Поскольку имеющийся в нашем распоряжении программный пакет WinPepi Portal (www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html) позволял использовать абсолютные количественные данные из которых впоследствии вычислялись частоты исходов, то для мета-анализа в его классической интерпретации мы произвели сравнительный анализ отношения шансов (ОШ) наступления совокупности позитивных исходов при лечении туберкулёза под влиянием ЦКФ (табл. 3, рис. 1).

Метаанализ наглядно завершили графическим представлением в виде диаграммы типа «форест-плот» (см. рис. 1) сдвига ОШ (по оси абсцисс) вправо в пользу применения ЦКФ при фармакотерапии туберкулёза.

Дополнительно оценивали гетерогенность данных с вычислением обобщенного значения IgОШ (мета-) и статистическим моделированием с поправкой на неоднородность исследований:

- по методу Мантелля-Хензеля (M-X) в модели фиксированных эффектов;

- при допущении случайности эффектов.

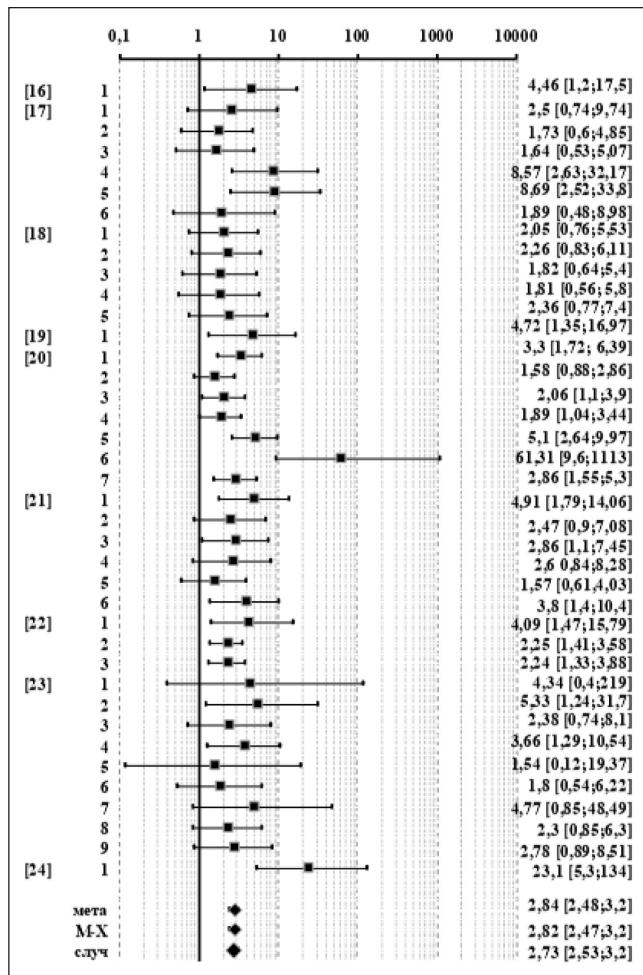


Рис. 1. Отношение шансов позитивного исхода при лечении туберкулёза под влиянием ЦКФ после метаанализа совокупности оценочных показателей, представленных в 9 публикациях, включенных в систематический обзор.

Примечание. Точки в виде квадратов – значения IgOШ эффектов ЦКФ; горизонтальные «усы» – десятичные логарифмы 95% ДИ; в квадратных скобках – ссылки на публикации, включенные в систематический обзор и метаанализ, как в табл. 2; ось абсцисс (логарифмическая) – IgOШ; IgOШ=1 – линия нулевого эффекта; ромбовидные точки – обобщенные значения IgOШ в метаанализе (мета) с поправками на фиксированные (модель Мантея-Хензеля, М-Х) и случайные эффекты (случ).

При «жесткой» модели с поправкой на случайность эффектов и с учётом гетерогенности параметров-откликов оценка IgOШ позитивных исходов уменьшалась, оценка гетерогенности по χ^2 составила 62,6, $p=0,007$, коэффициент гетерогенности Н составил 1,3 (95%ДИ от 1,1 до 1,6), индекс гетерогенности составил $I^2 = 39,3\%$ (95%ДИ от 10,7 до 58,8%), что с одной стороны математически подтверждало относительно высокую гетерогенность данных, с другой — высокую устойчивость и статистическую достоверность оценки ОШ и его 95%ДИ по всей совокупности, которая незначительно

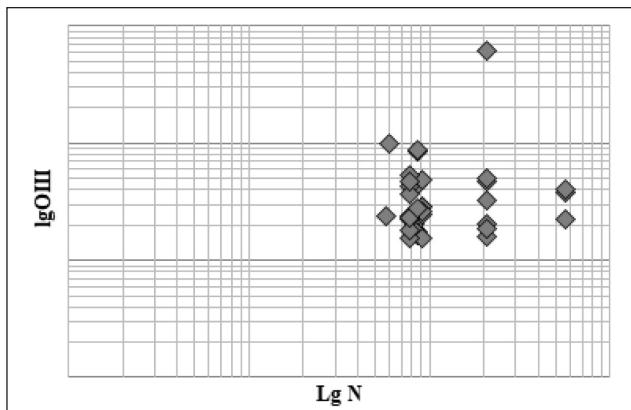


Рис. 2. Зависимость значений ОШ (по разным параметрам-откликам, представленным в табл. 1) от величины численности пациентов (Nрки), включенных в РКИ.

Ось ординат – IgOШ, ось абсцисс – IgNрки.

изменялась в зависимости от типа статистической модели в пределах 4%.

Полученные результаты продемонстрировали увеличение статистической мощности исследования в ходе метаанализа и статистического моделирования и позволили получить реалистичную и устойчивую оценку эффективности ЦКФ при лечении туберкулёза в виде более чем двукратного повышения шансов наступления позитивных эффектов под влиянием ЦКФ по сравнению с «арифметическим» вычислением (табл. 4), согласно которому были получены более «оптимистические оценки» для совокупной популяции ОШ=5,1 (95%ДИ от 2,9 до 5,7).

После объединения данных в единый массив для статистической обработки проявилась возможность более взвешенной и статистически обоснованной оценки клинической эффективности ЦКФ при лечении туберкулёза, которая заключалась в том, что повышались шансы наступления позитивных исходов более чем в 2,7 раза.

Извлечение количественных данных в виде долей (частот) исходов, представленных первичными и вторичными точками (значениями параметров-откликов), осуществляли по критериям включения-исключения, исходя из единого дизайна РКИ, который заключался в параллельном сравнении контрольной группы пациентов, получавшей БТ, и основной, получавшей ЦКФ. Курсовые дозы ЦКФ колебались в пределах от 3500 мг (инъекционная форма) до 54000 мг (таблетированная форма) [16–24]. Однако более чем десятикратное колебание курсовой дозы ЦКФ не сопровождалось десятикратными различиями ЧИЛ (см. табл. 3).

Заключение

Формированием симметричных по неоднородности (гетерогенности) подгрупп для метаанализа удалось избежать смещения оценки эф-

фективности ЦКФ в формате ОШ, что было подтверждено сопоставлением формальных описательных статистик и результатов статистического моделирования в ходе метаанализа (см. табл.3) и при изучении зависимости ОШ от численности пациентов в РКИ.

Оказалось, что функциональная зависимость ОШ от численности пациентов, включенных в клинические исследования (РКИ), отсутствует, что и продемонстрировал график (рис. 2), который мы для удобства масштабирования осей построили в логарифмической системе координат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rahevar K., Fujiwara P.I., Ahmadova S., Morishita F. et al. Implementing the End TB Strategy in the Western Pacific Region: Translating vision into reality. *Respirology* 2018 Apr 12. doi: 10.1111/resp.13308.
2. Seung K., Keshavjee S., Rich M. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5: a017863.
3. Lange C., Chesov D., Heyckendorf J., Leung C.C. et al. Drug-resistant tuberculosis: An update on disease burden, diagnosis and treatment. *Respirology* 2018, Apr 11. doi: 10.1111/resp.13304.
4. Castro-Garza J., Luévano-Martínez M.L., Villarreal-Treviño L., Gosálvez J. et al. *Mycobacterium tuberculosis* promotes genomic instability in macrophages. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2018 Mar; 113 (3): 161–166.
5. Лазаренко Л., Петров А., Суханов Д., Романцов М. Антиоксиданты и иммунотропные препараты в терапии больных туберкулезом лёгких. Врач. — 2005. — № 9. — С. 66–67. / Lazarenko L., Petrov A., Sukhanov D., Romantsov M. Antioxidsanty i imunotropnye preparaty v terapii bol'nykh tuberkulezom legkikh. Vrach 2005; 9: 66–67. [in Russian]
6. Суханов Д. С. Иммунотерапия туберкулёзной инфекции. Терапевтический архив. — 2013. — № 3. — С. 110–117. / Sukhanov D. S. Immunoterapiya tuberkuleznoy infektsii. Terapevticheskiy arkiv 2013; 3: 110–117. [in Russian]
7. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Возможность использования циклоферона при вирусных и бактериальных инфекциях у детей (клинический обзор). Журнал Интерферон 2011. Сборник научных статей. 2012. — С. 232–252. / Romantsov M.G., Mel'nikova I.Yu. Vozmozhnost' ispol'zovaniya tsikloferonov pri virusnykh i bakterial'nykh infektsiyakh u detey (klinicheskij obzor). Zhurnal Interferon 2011. Sbornik nauchnykh statey 2012; 232–252. [in Russian]
8. Ляпина Е.П., Шульдяков А., Кожевникова Г. Циклоферон в комплексном лечении больных хроническим бруцеллезом. Врач. — 2006. — № 12. — С. 35–38. / Lyapina E.P., Shul'dyakov A., Kozhevnikova G. TSikloferon v kompleksnom lechenii bol'nykh khronicheskim brutsellezom. Vrach 2006; 12: 35–38. [in Russian]
9. Романцов М.Г., Грекова А.И., Смолянкин Н.Н., Яснецова А.Ф., Старикова И.В., Лузина Н.В., Симонова В.И., Баженова О.П., Каткова В.В., Брум Т.В., Тимершина Н.В. Метилглюкамин акриданоцетат в комплексной терапии кишечных инфекций у детей (пострегистрационные многоцентровые исследования). Циклоферон. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии. — 2004. — № 3. — С. 104. / Romantsov M.G., Grekova A.I., Smolyanin N.N., Yasnetsova A.F., Starikova I.V., Luzina N.V., Simonova V.I., Bazhenova O.P., Katkova V.V., Brum T.V., Timershina N.V. Metilglyukaminn akridonatsetat v kompleksnoy terapii kishechnykh infektsiy u detey (postregistratsionnye mnogotsentrovye issledovaniya). TSikloferon. Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii 2004; 3: 104. [in Russian]
10. Романцов М.Г., Тихомирова О.В. Патогенетически обоснованная иммунотропная терапия кишечных инфекций у детей (клинический обзор) Циклоферон. Фундаментальные исследования. — 2010. — 3. — С. 122–137. / Romantsov M.G., Tikhomirova O.V. Patogeneticheskiy obosnovannaya immunotropnaya terapiya kishechnykh infektsiy u detey (klinicheskij obzor) TSikloferon. Fundamental'nye issledovaniya 2010; 3: 122–137. [in Russian]
11. Румянцева С.А., Шишкина А.А. Иммунокоррекция гнойных осложнений при инсульте. Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И.М. Мечникова. — 2005. — № 3. — С. 130–134. / Rumyantseva S.A., SHishkina A.A. Immunokorrektsiya gnoynuykh oslozhnenii pri insul'te. Vestnik severo-zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.M. Mechnikova 2005; 3: 130–134. [in Russian]
12. Романцов М.Г. Терапия кишечных инфекций циклофероном. Врач. — 2001. — № 6. — С. 28–283. / Romantsov M.G. Terapiya kishechnykh infektsiy tsikloferonom. Vrach 2001; 6: 28–283. [in Russian]
13. Ступин В.А., Гивировская Н.Е., Жидких Н.В. Клиническая эффективность применения индукторов интерферона у хирургических больных. Хирургия. — 2010. — № 6. — С. 52–56. / Stupin V.A., Givirovskaya N.E., Zhidkikh N.V. Klinicheskaya effektivnost' primeneniya induktorov interferonov u khirurgicheskikh bol'nykh. Khirurgiya 2010; 6: 52–56. [in Russian]
14. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Чхетиани Р.Б., Круглова О.В. Повышение эффективности антибактериальной терапии хронисепсиса при использовании комбинации циклоферона и реамберина. Антибиотики и химиотер. — 2012. — № 5–6. — С. 18–27. / Frolov V.M., Peresadin N.A., Chhetiani R.B., Kruglova O.V. Povyshenie effektivnosti antibakterial'noy terapii khroniosepsisa pri ispol'zovaniyu kombinatsii tsikloferonova i reamberina. Antibiotiki i khimioter 2012; 5–6: 18–27. [in Russian]
15. Ершов Ф.И., Шульдяков А.А., Роматсов М.Г., Ляпина Е.П., Соболева Л.А. Результаты и перспективы использования индукторов интерферона в лечении инфекционных болезней. Вестник РАМН. — 2013. — № 10. — С. 46–52. / Ershov F.I., Shul'dyakov A.A., Romatsov M.G., Lyapina E.P., Soboleva L.A. Rezul'taty i perspektivy ispol'zovaniya induktorov interferonov v lechenii infekcionnykh bolezney. Vestnik RAMN 2013; 10: 46–52. [in Russian]
16. Сологуб Т.В., Муromцева А.А., Коваленко А.Л. Опыт лечения гепатопатий у больных туберкулезом. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии. — 2004. — №3. — С. 103. / Sologub T.V., Muromtseva A.A., Kovalenko A.L. Opyt lecheniya hepatopatii u bol'nykh tuberkulezom. Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii 2004; 3: 103. [in Russian]
17. Сологуб Т.В., Иванов А.К., Пантелеев А.М., Йола И., Зайцева А.В. Использование циклоферона и интерферона человеческого гамма-препарата ингарон в комплексном лечении больных туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии. — 2006. — № 3. — С.150–154. / Sologub T.V., Ivanov A.K., Panteleev A.M., Yola I., Zaytseva A.V. Ispol'zovanie tsikloferonov i interferonov chelovecheskogo gamma-preparata ingaron v kompleksnom lechenii bol'nykh tuberkulezom legikh i VICH-infektsiei. Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii 2006; 3: 150–154. [in Russian]
18. Гельберг И.С., Вольф С.Б., Демидик С.Н., Авласенко В.С., Алексо Е.Н., Шевчук Д.В., Суханов Д.С., Коваленко А.Л. Применение циклоферона в комплексном лечении больных туберкулезом легких. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии. — 2009. — №1. — С. 176–182. / Gel'berg I.S., Volk S.B., Demidik S.N., Avlasenko V.S., Alekso E.N., Shevchuk D.V., Sukhanov D.S., Kovalenko A.L. Primenenie tsikloferonov v kompleksnom lechenii bol'nykh tuberkulezom legikh. Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii 2009; 1: 176–182. [in Russian]
19. Филиппова Т.П., Васильева Л.С., Кочкин А.В. Применение циклоферона в лечении больных туберкулезом легких со слабо выраженным клиническими проявлениями. Терапевтический архив. — 2010. — № 11. — С. 49–53. / Filippova T.P., Vasileva L.S., Kochkin A.V. Primenenie tsikloferona v lechenii bol'nykh tuberkulezom legikh so slaboy vyrazhennymi klinicheskimi proyavleniyami. Terapevticheskiy arkiv 2010; 11: 49–53. [in Russian]
20. Демидик С.Н., Суханов Д.С. Циклоферон в комплексной терапии больных с распространёнными формами туберкулеза легких. Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2012. — № 5. — С. 17–20. / Demidik S.N., Sukhanov D.S. TSikloferon v kompleksnoy terapii bol'nykh s rasprostranennymi formami tuberkuleza legikh. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya 2012; 5: 17–20. [in Russian]
21. Суханов Д.С., Оковитый С.В., Демидик С.Н., Иванов А.К., Романцов М.Г. Взаимосвязь уровня эндогенного интерферона-гамма и риска гепатотоксических реакций у больных туберкулезом органов дыхания. Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2012. — № 6. — С. 40–43. / Sukhanov D.S., Okovity S.V., Demidik S.N., Ivanov A.K., Romantsov M.G. Vzaimosvyaz' urovnya endogenogo interferona-gamma i riska hepatotoksicheskikh reaktsiy u bol'nykh tuberkulezom organov dykhaniya. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya 2012; 6: 40–43. [in Russian]

Из анализа этого графика исходит еще один вывод — отсутствие «публикационного смещения», то есть получение на основании извлеченных опубликованных данных оценки, приближенной к клинической реальности.

Следовательно, введение циклоферона в схемы фармакотерапии туберкулёза действительно позволяет статистически значимо увеличить клиническую эффективность и качество медикаментозной помощи, а также более, чем в 2,7 раза повысить шансы более быстрого достижения целевого исхода — успешного излечения этого заболевания.

22. Коломиц В.М., Рублева Н.В. Эффективность иммуномодулирующей терапии циклофероном при лечении туберкулёза лёгких. Клиническая медицина. — 2013. — № 5. — С. 56–59. / Kolomiets V.M., Rubleva N.V. Effektivnost' immunomoduliruyushchey terapii tsikloferonom pri lechenii tuberkuleza legkikh. Klinicheskaya meditsina 2013; 5: 56–59. [in Russian]
23. Правада Н.С., Будрицкий А.М., Суханов Д.С. Комплексная терапия пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких с применением меглумина акриданацетата. Антибиотики и химиотер. — 2014. — № 5–6. — С. 3–7. / Pravada N.S., Budritskiy A.M., Sukhanov D.S. Kompleksnaya terapiya patsientov s rasprostranennymi formami tuberkuleza legkikh s primeneniem meglumina akridonatsetata. Antibiotiki i khimioter 2014; 5–6: 3–7. [in Russian]
24. Рублева Н.В., Коломиц В.М., Кочеткова Е.А. Лечебно-реабилитационные мероприятия у больных туберкулёзом легких с разной приверженностью к лечению. Антибиотики и химиотер. — 2016. — № 1–2. — С. 9–14. / Rubleva N.V., Kolomiets V.M., Kochetkova E.A. Lechebno-reabilitacionnye meryopriyatiya u bol'nykh tuberkulezom legkikh s raznoy priverzhennostyu k lecheniyu. Antibiotiki i khimioter 2016; 1–2: 9–14. [in Russian]
25. Мазина Н.К., Мазин П.В., Ипполитова А.А., Коваленко А.Л. Оценка клинической эффективности циклоферона при гепатите В и С у детей и взрослых по результатам систематического обзора и мета-анализа. Антибиотики и химиотер 2017. — Т. 62. — № 5–6. — С. 43–53. / Mazina N.K., Mazin P.V., Ippolitova A.A., Kovalenko A.L. Otsenka klinicheskoy effektivnosti tsikloferona pri hepatite V i S u detey i vzroslykh po rezul'tatam sistematicheskogo obzora i meta-analiza. Antibiotiki i khimioter 2017; 62: 5–6: 43–53. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мазина Надежда Константиновна — д. м. н., зав. каф. фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Киров

Мазин Павел Владимирович — руководитель центра внедрения биомедицинских и медицинских технологий, Фе-

деральное государственное образовательное учреждение высшего образования Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Киров

Хафизьянова Рафия Хафизьяновна — д. м. н., Заслуженный деятель науки РФ и РТ, лауреат Государственной премии РТ в области науки и техники, профессор кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань