

# Интенсификация этиотропной терапии больных запущенным туберкулёзом лёгких с использованием иммуномодуляторов

В. М. КОЛОМИЕЦ<sup>1</sup>, А. В. АБРАМОВ<sup>2</sup>, Н. В. РАЧИНА<sup>1</sup>, Н. В. РУБЛЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск

<sup>2</sup> Областной клинический противотуберкулёзный диспансер, Курская обл., Щетинка

## Immunomodulator Intensification of Etiotropic Therapy in Patients with Advanced Pulmonary Tuberculosis

V. M. KOLOMIETS, A. V. ABRAMOV, N. V. RACHINA, N. V. RUBLEVA

Kursk State Medical University, Kursk

Regional Clinical Antituberculosis Dispensary, Kursk Region, Tschetinka

Изучена возможность повышения эффективности терапии больных запущенными формами туберкулёза за счёт включения в схемы лечения иммуномодулирующих препаратов. Проведён анализ данных 6034 больных запущенными формами, преимущественно фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких (ФКТЛ) с использованием метода рандомизации. Сформированы четыре группы: первая — пациенты, получившие кроме этиотропной терапии комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий (КЛРМ), включающий препарат Циклоферон; вторая — получившие на фоне этиотропной терапии и КЛРМ препарат «Омега-3»; третья — пациенты, получившие этиотропную терапию и КЛРМ; четвертая — больные, получившие только этиотропную терапию. У 3419 больных был диагностирован впервые выявленный туберкулёз лёгких, у 340 — рецидивирующая форма заболевания, а у 2275 пациентов — длительное течение процесса. Эффективность этиотропной терапии оценивали после проведения интенсивной фазы длительностью не более 3 месяцев, а при выявлении лекарственно-устойчивых форм микобактерий (ЛУ-МБТ) и наличии других отягчающих факторов — в течение 5 месяцев. Полученные результаты подтверждают положение, что включение в схему лечения иммуномодулирующих препаратов позволяет повысить эффективность терапии, приверженность лечению и ускорить процесс прекращения бактериовыделения. Включение в схемы терапии больных с ФКТЛ циклоферона позволило сократить сроки бактериовыделения возбудителя (в том числе при ЛУ-МБТ) у 94,1±3,33% больных, несмотря на наличие у них сопутствующих заболеваний. Вероятно, что эффект применения препарата обусловлен как его прямым иммунопротективным действием, так и за счёт улучшения общего состояния пациента и повышения его приверженности лечению.

**Ключевые слова:** фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких, противотуберкулёзная химиотерапия, иммуномодуляторы, циклоферон.

The study was aimed at possible increase of the therapy efficacy in patients with advanced tuberculosis by including immunomodulators to the treatment schemes. The data concerning 6034 patients with advanced tuberculosis, mainly fibrocavernous tuberculosis of the lungs, were analysed. Four groups of the patients were randomized. In group 1 the management of the patients included etiotropic therapy and some treatment and rehabilitation measures with the use of Cycloferon. The group 2 patients in addition to the etiotropic therapy and some treatment and rehabilitation measures were given Omega-3. In group 3 the management included the etiotropic therapy and some treatment and rehabilitation measures. In group 4 the etiotropic therapy was used alone. The analysis showed that 3419 patients had primary pulmonary tuberculosis, 340 patients had relapsing tuberculosis and 2275 patients had long-term process. The etiotropic therapy efficacy was estimated after an intensive phase of not more than 3 months. In the cases with *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance and some other unfavourable factors it was estimated after a 5-month intensive phase. The results confirmed that inclusion of immunomodulators to the treatment schemes allowed to increase the therapy efficacy and the patients' adherence to the treatment, as well as to shorten the period of the bacteria carriage. Thus, the use of Cycloferon in the schemes of the treatment of the patients with fibrocavernous pulmonary tuberculosis allowed to shorten the period of the pathogen carriage (as well as the drug resistant forms) in 94.1±3.33% of the patients in spite of concomitant diseases. The effect of Cycloferon in such cases was likely due to both its direct immunoprotective action and the improvement of the general state of the patients and their higher adherence to the treatment.

**Key words:** fibrocavernous pulmonary tuberculosis, antituberculosis chemotherapy, immunomodulators, Cycloferon.

## Введение

Эпидемическая ситуация по туберкулёзу в России ещё далека от прогнозируемой и даже

при достижении её стабилизации необходима интенсификация лечения в качестве основного противоэпидемического мероприятия [1, 2]. Эффективность стандартизированной этиотропной терапии (ЭТ) в течение последних лет, несмотря на внедрение новых режимов и препаратов, повышается крайне медленно. Между тем

© Коллектив авторов, 2015

Адрес для корреспонденции: 305004, Курск, ул. Карла Маркса, 3. КГМУ

именно интенсификация лечения позволит снизить экономическое бремя туберкулёза. Однако, несмотря на проводимые мероприятия в рамках Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями», закрытие полостей распада на фоне применения стандартных режимов химиотерапии наблюдалось среди впервые выявленных больных в 61,5% случаев (в 2005 г. — 37,2%), у больных с рецидивом туберкулёза — в 41,7% случаев [3, 4]. Особую тревогу вызывает низкая эффективность ЭТ больных с запущенными формами туберкулёза, которые являются основным источником инфекции [5, 6].

Целью исследования явилось изучение возможности повышения эффективности терапии больных запущенными формами туберкулёза за счёт включения в схемы лечения иммуномодулирующих препаратов.

## Материал и методы

Для решения поставленной задачи был проведён анализ данных 6034 больных, находившихся на стационарном лечении на клинической базе ГБОУ ВПО КГМУ в 2009—2013 гг. В базисной терапии применялись стандартные режимы в соответствии с Приказом Минздрава России №109 и рекомендациями ВОЗ [7, 8]. Оценка эффективности лечения проводилась по следующим критериям:

- исчезновение или значительное уменьшение симптомов интоксикации, проявлений грудного синдрома, нормализация показателей периферической крови;
- динамика морфологических изменений: уменьшение количества очагов, участков инфильтративных изменений, размеров деструктивных изменений (полостей), рубцевание полостей (по данным R- рентгенологических методов исследования);
- прекращение бактериовыделения (по данным микроскопии мокроты или посева, на 2-й, 3-й и 5-й месяцы интенсивной фазы основного курса лечения).

Для решения поставленных задач методом рандомизации были сформированы четыре группы больных запущенными формами, преимущественно фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких (ФКТЛ):

Первая — пациенты ФКТЛ, получавшие, кроме этиотропной терапии, комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий (КЛРМ), включающий препарат «Циклоферон» (ООО НТФФ ПОЛИСАН, Санкт-Петербург);

Вторая — пациенты ФКТЛ, которые, кроме этиотропной терапии, получали комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий, включая препарат «Омега-3»;

Третья — пациенты ФКТЛ, которые получали этиотропную терапию и комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий;

Четвертая — больные ФКТЛ, получавшие только этиотропную терапию.

У всех пациентов были проведены стандартные общеклинические, рентгенологические и лабораторные исследования.

Циклоферон разрешён к использованию при лечении туберкулёза с 2006 года [9]. Препарат является индуктором интерферона (IFN), эндогенно синтезируется собственным IFN (преимущественно  $\gamma$ ), в отличие от рекомбинантных, не обладает антигенными свойствами. Путём повышения выработки IFN ЦФ способствует восстановлению Т-клеточного звена иммунитета: нормализует уровни субпопуляций CD4+, а также количество CD16+ (естественных киллеров), CD8+,

CD72+ (Т-лимфоцитов), что клинически может проявляться ускорением положительной динамики клинических проявлений, снижением массивности или прекращением бактериовыделения, положительной динамикой экссудативных проявлений, инволюцией очагово-инфильтративных проявлений и закрытием полостей распада [10].

Приверженность больных лечению (ПБЛ) определялась количественно по авторской методике (заявка № 2013148315 от 29.10.2013г.). Пациенту предлагалась специальная анкета, позволяющая выявить как объективные факторы, мешающие лечению (побочное действие лекарств или несложившийся профессиональный контакт с медперсоналом), так и субъективные (стресс, фрустрация, стигматизация, легкая внушаемость и пристрастие к алкоголю) факторы. Язык анкеты доступен и свободен, респондент не решает при анкетировании сложных задач, количество вопросов ограничено (80). Степень ПБЛ определяется путём подсчёта положительных и отрицательных «сырых» баллов и перевода их в звезды: 1—2 звезды — неудовлетворительная приверженность лечению, склонность к нарушениям больничного режима, отсутствие эффекта лечения, частые рецидивы и обострения; 3—5 звезд — удовлетворительная приверженность лечению — умеренные нарушения больничного режима в экстремальных ситуациях, плохие результаты терапии, редкие рецидивы и обострения; 6—8 — хорошая приверженность лечению; 9—10 — высокая приверженность лечению — низкая вероятность нарушений больничного режима, высокая эффективность лечения. Возможны единичные кратковременные нарушения больничного режима в экстремальных ситуациях, низкая вероятность рецидивов и обострений.

Благодаря индивидуальному характеру анкеты возможна оценка результатов тестирования в сопоставлении с другими данными истории болезни и создание психофизиологической ситуации для конкретного больного. В дальнейшем, оценив степень ПБЛ и обозначив основные предопределяющие факторы, можно назначить терапию, направленную на их нейтрализацию и соответственно — на повышение качества лечения и реабилитации.

Формат исследования одобрен региональным Этическим комитетом 11 ноября 2013 года (выписка № 8).

Статистическая обработка материалов исследования включала вычисление 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 и применением стандартных пакетов статистических программ MS Excel, SPSS (версия 13.0), Prism 5.0 (GraphPad Software Inc.).

## Результаты и обсуждение

По результатам обследования у 3419 больных был диагностирован впервые выявленный туберкулёз лёгких, у 340 — рецидивирующая форма заболевания, а у 2275 пациентов — длительное течение процесса. Эффективность этиотропной терапии оценивали после проведения интенсивной фазы длительностью не более 3 месяцев, а при выявлении лекарственно-устойчивых форм микобактерий (ЛУ-МБТ) и наличии других отягощающих факторов — в течение 5 месяцев.

Большинство больных были в возрасте 30—49 лет — 83% (95% ДИ 80,8—91,6), женщин было 12% (95% ДИ 6,2—20,5). Анализ социального статуса пациентов показал, что, несмотря на работоспособный возраст, в 91% случаев (95% ДИ

Показатели эффективности лечения больных ( $M \pm m$ ) за период 2009—2013 гг.

Годы	Показатель		Характеристика процесса			Летальность
	CV	МБТ	улучшение	без динамики	прогрессирование	
<b>Впервые выявленный туберкулёз лёгких (В/В)</b>						
2009	44,3±2,5	59,4±2,4	74,9±5,2	10,8±2,3	1,6±0,8	2±0,6
2013	60,1±3,1*	81,6±2,4*	87,1±3,7	11,4±2,6	0	4±1,0*
<b>Длительное течение туберкулёза лёгких</b>						
2009	23,3±2,9	46,4±3,7	74,2±4,3	24±6,0	5,3±2,4*	14,5±2,4
2013	11,7±1,8*	37,1±2,9*	82±2,8	12,3±5,3	0,5±0,7	12,9±1,9
<b>Рецидивирующее течение туберкулёза лёгких</b>						
2009	31,6±7,5	60±7,7	73,8±10,7	24,6±12,4*	6,6±5,1	1,6±1,9
2013	16,1±8,7	66,7±8,2	90,2±7,7	4,9±9,7	0	10,9±5,1*

**Примечание.** \* — статистически достоверно,  $p < 0,05$ ; CV — рубцевание деструктивных изменений; МБТ — прекращение бактериовыделения.

83,0—95,9) они не работали, а 42% из них (95% ДИ 32,8—52,2) в течение от 2 до 4 лет находились в местах лишения свободы (МЛС).

За период наблюдения количество пациентов с деструктивными формами заболевания и бактериовыделением среди впервые выявленных больных существенно не изменилось (51,5—55,4% и 54,7—58,4% соответственно). В то же время отмечено увеличение выделения микобактерий туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-МБТ) — с 16,1 до 30,1% ( $p < 0,05$ ). Аналогичные изменения были зарегистрированы среди пациентов с рецидивирующим и хроническим течением процесса, причём среди последних удельный вес бактериовыделителей с МЛУ-МБТ был самым высоким — 55,7±3,7—68,4±2,8%.

Показатели эффективности интенсивной фазы ЭТ в условиях стационара составили: положительный эффект от проведённой терапии — у 82,60% пациентов, прекращение бактериовыделения — у 58,71% и рубцевание полостных образований — у 32,69% больных. При анализе данных по формам процесса показатели составили соответственно: 86,69, 74,89 и 52,86% — у впервые выявленных больных; 84,41, 61,60 и 29,96% — в случаях рецидивирующего течения; 76,18, 39,07 и 12,60% — при длительном течении туберкулёзного процесса (таблица).

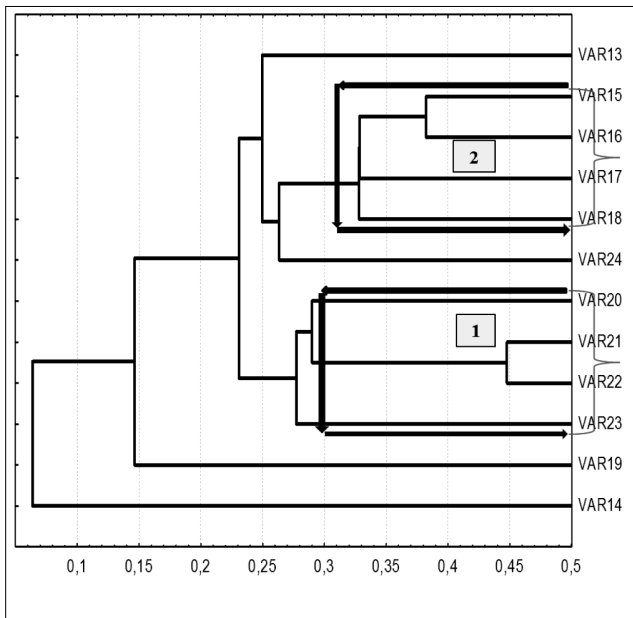
Корреляционный анализ параметров состояния больных и оценка степени их влияния на эффективность проводимой терапии выявили слабо выраженные, хотя и достоверные связи между различными факторами. Так, было выявлено, что приверженность больных лечению зависела от применения препарата циклоферон ( $r = +0,435$ ), но её уровень снижался при малой эффективности ЭТ ( $r = -0,852$ ), наличии сопутствующих заболеваний ( $r = -0,308$ ), побочных реакций ( $r = -0,203$ ), отсутствии эффекта от предыдущего курса лечения ( $r = -0,265$ ) и экономическом неблагополучии больного ( $r = -0,244$ ). Сказывалось влияние состояния интоксикации больного и его настрой на лечение ( $r = +0,830$ ). Было установлено, что возраст

пациентов существенно не влиял на результаты лечебно-реабилитационных мероприятий.

При анализе данных у больных, получивших омега-3, была выявлена слабая обратная корреляция между положительным эффектом применения препарата и возрастом больных ( $r = -0,153$ ). Более тесная связь обнаружена между пребыванием больных в местах лишения свободы и рецидивами туберкулёза лёгких ( $r = +0,174$ ). У этой же категории лиц выявлена положительная корреляция с частотой устойчивости к препаратам ЭТ ( $r = +0,205$ ), в связи с чем они чаще лечились по индивидуальному режиму ( $r = +0,176$ ) и у них чаще обнаруживались побочные реакции на лечение ( $r = +0,203$ ).

Сопутствующие заболевания существенно снижали эффект лечения ( $r = +0,156$ ) и отрицательно влияли на взаимоотношения с медицинским персоналом ( $r = +0,171$ ). Они же снижали эффективность применения омега-3 ( $r = +0,168$ ). Положительный лечебный эффект препарата коррелировал с течением туберкулёза и был более выражен при впервые выявленном процессе ( $r = +0,158$ ). Режим лечения очень тесно был связан с характером выявления туберкулёза по принципу прямой корреляции ( $r = +0,858$ ), с устойчивостью микобактерий к препаратам ЭТ ( $r = +0,496$ ) и с сопутствующими заболеваниями ( $r = +0,183$ ) и был обратно связан с выраженностью приверженности ( $r = -0,395$ ).

В целом, статистически была подтверждена зависимость эффективности лечения с картиной течения туберкулёза лёгких ( $r = +0,272$ ), наличием сопутствующих заболеваний ( $r = +0,196$ ) и интенсивностью (частотой) побочных реакций ( $r = +0,230$ ). Состояние стресса положительно коррелировало с высокой фрустрацией ( $r = +0,382$ ), меньше — со стигматизацией ( $r = +0,294$ ), побочными реакциями на лечение ( $r = +0,225$ ) и отсутствием эффекта от проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий ( $r = +0,168$ ). Больные с высокой внушаемостью страдали от стигматизации ( $r = +0,228$ ), меньше от фрустрации ( $r = +0,173$ )



### Влияние различных факторов на эффективность иммуномодулирующей терапии.

1 – изолированное применение препарата омега-3; 2 – изолированное применение препарата циклоферон.

и экономического неблагополучия ( $r=+0,214$ ). В этой категории больных сильно выражено влияние низкого эффекта лечения ( $r=-0,173$ ). Интересные данные получены о связи побочных реакций с фрустрацией ( $r=+0,225$ ), в меньшей степени — с сопутствующими заболеваниями ( $r=+0,183$ ). В то же время побочные реакции существенно влияли на низкий эффект лечения ( $r=+0,448$ ) и отрицательно сказывались на отношениях с медперсоналом ( $r=+0,229$ ). Высокая приверженность лечению прямо коррелировала с эффективностью лечения и была установлена при благоприятном течении процесса у  $100,0 \pm 1,6\%$  больных. Средний уровень приверженности сочетался с положительным эффектом лечения в  $24,04 \pm 4,21\%$  случаев. При низкой приверженности у  $83,33 \pm 11,24\%$  больных отмечено ухудшение клинического течения процесса.

На дендрограмме (рисунок) показана связь факторов, влияющих на эффективность лечения при изолированном назначении препаратов омега-3 и циклоферон.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Колومیєц В.М. Современные оценки эпидемической ситуации по туберкулёзу. Туберкулёз и болезни лёгких. 2011; 4: 200—201. / Kolomiec V.M. Sovremennye ocenki jepidemicheskoj situacii po tuberkuljozu. Tuberkuljoz i bolezni legkih. 2011; 4: 200—201. [in Russian]
2. Туберкулёз. Особенности течения, возможности фармакотерапии. Учебное пособие для врачей / Под редакцией профессора А. К. Иванова. СПб.: 2009; 108. / Tuberkuljoz. Osobennosti techenija, vozmozhnosti farmakoterapii. Uchebnoe posobie dlja vrachej / Pod redakciej professora A. K. Ivanova. SPb.: 2009; 108. [in Russian]
3. Васильева И.А., Эргешов А.Э., Самойлова А.Г., Киселева Ю.Ю., Иванов А.К., Яблонский П.К. Отдалённые результаты применения

Проведённый кластерный анализ подтвердил влияние на эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий большого количества факторов. Наиболее тесно связаны между собой: пребывание в местах лишения свободы (Var 2), характер процесса (Var 6), режим лечения, назначенный с учётом характера лекарственной устойчивости (Var 13).

При изолированном назначении препарата циклоферона отмечена связь таких факторов, входящих в общий показатель приверженности лечению, как состояние психологического статуса (Var 15), стресс (Var 16), стигматизация (Var 17) и внушаемость (Var 18).

При назначении омега-3 отмечена связь факторов социально-психологического статуса (Var 20), побочных эффектов лечения (Var 21) и низкого эффекта от проводимой терапии (Var 22).

### Заключение

Полученные результаты исследований повышения эффективности этиотропной терапии подтверждают положение, что неблагоприятные исходы лечения больных с ФКТЛ как основной формы запущенного туберкулёза наблюдаются у пациентов с хроническим течением заболевания ( $F6=0,89$ ), наличием полирезистентных форм возбудителя ( $F8=0,65$ ) и среди лиц, освободившихся из МЛС ( $F2=0,34$ ).

Однако включение в схему лечения иммуномодулирующих препаратов позволяет повысить эффективность терапии, приверженность лечению и ускорить процесс прекращения бактериовыделения.

Так, включение в схемы терапии больных с ФКТЛ циклоферона позволило сократить сроки бактериовыделения возбудителя (в том числе ЛУ-МБТ) у  $94,1 \pm 3,33\%$  больных, несмотря на наличие у них сопутствующих заболеваний. Вероятно, что эффект применения препарата обусловлен как его прямым иммунопротективным действием, так и опосредовано — за счёт улучшения общего состояния пациента и повышения его приверженности лечению.

стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулёзом органов дыхания. Туберкулёз и болезни лёгких. 2012; 4: 3—8. / Vasil'eva I.A., Jergeshov A.Je., Samojlova A.G., Kiseleva Ju.Ju., Ivanov A.K., Jablonskij P.K. Otdalennye rezul'taty primenenija standartnyh rezhimov himioterapii u bol'nyh tuberkuljozom organov dyhaniija. Tuberkuljoz i bolezni legkih. 2012; 4: 3—8. [in Russian]

4. Нечаева О. Б., Стерликов С.А., Хуриева Н.Б. Целевые индикаторы и показатели государственной программы развития здравоохранения России до 2020 года. Туберкулёз и болезни лёгких. 2014; 12: 200—201. / Nechaeva O. B., Sterlikov S.A., Hurieva N.B. Celevye indikatory i pokazateli gosudarstvennoj programmy razvitija zdavoohranenija Rossii do 2020 goda. Tuberkuljoz i bolezni legkih. 2014; 12: 200—201. [in Russian]

5. *Гельберг И.С., Вольф С.Б., Алексо Е.Н., Авласенко В.С., Коломиец В.М., Коноркина Е.А.* Факторы риска развития туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Курский научно-практич. вестн. «Человек и его здоровье». 2015; 1: 17–22. / Gel'berg I.S., Vol'f S.B., Alekso E.N., Avlasenko V.S., Kolomic V.M., Konorkina E.A. Faktory riska razvitija tuberkuljoza s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'ju vozбудitelja. Kurskij nauchno-praktich. vestn. «Chelovek i ego zdorov'e». 2015; 1: 17–22. [in Russian]
6. *Шилова М.В.* Туберкулёз в России в 2012–2013 году, монография. М.: 2014; 244. / Shilova M.V. Tuberkuljoz v Rossii v 2012–2013 godu, monografija. M.: 2014; 244. [in Russian]
7. «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации». Приказ Министерства здравоохранения РФ №109 от 21 марта 2003. Консультант Плюс: справочно-правовая система. Режим доступа: <http://www.consultant.ru> / «O sovershenstvovanii protivotuberkuljoznyh meroprijatij v Rossijskoj Federacii». Prikaz Ministerstva zdravooxranenija RF №109 ot 21 marta 2003. Konsul'tant Pljus: spravocno-pravovaja sistema. Rezhim dostupa: <http://www.consultant.ru> [in Russian]
8. The stop TB strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals, WHO, 2006; 24. [in Russian]
9. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным туберкулёзом». Приказ Минздравсоцразвития № 572 от 21.06.2006. КонсультантПлюс: справочно-правовая система. Режим доступа: <http://www.consultant.ru> / Ob utverzhdenii standarta medicinskoj pomoshhi bol'nym tuberkuljozom». Prikaz Minzdravsocrazvitija № 572 ot 21.06.2006. Konsul'tantPljus: spravocno-pravovaja sistema. Rezhim dostupa: <http://www.consultant.ru> [in Russian]
10. Циклоферон в клинической пульмонологии: Пособие для врачей / Под ред. М. Г. Романцова. СПб.: 2005; 88. / Cikloferon v klinicheskoi pul'mologii: Posobie dlja vrachej / Pod red. M. G. Romancova. SPb.: 2005; 88. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Коломиец Владислав Михайлович* — д.м.н. профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет Минздрава России

*Абрамов Алексей Вячеславович* — зам. главного врача Областного клинического противотуберкулёзного диспансера Комитета здравоохранения Курской области

*Рачина Наталья Владимировна* — ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет Минздрава России

*Рублева Наталья Владимировна* — к.м.н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет Минздрава России