

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ  
С ПРИМЕНЕНИЕМ ЦИКЛОФЕРОНА

С.Н. Демидик

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*В статье представлены данные об исходных уровнях IFN- $\gamma$  и IL-4 у здоровых и пациентов с различной распространенностью туберкулеза легких. Показано, что у пациентов с распространенными формами туберкулеза легких исходно низкий уровень IFN- $\gamma$  при относительно высокой концентрации IL-4 (в сравнении с ограниченными формами) указывает на наличие выраженного дисбаланса между Th1- и Th2- типами иммунного ответа. Применение циклоферона в комплексном лечении этих больных способствует повышению уровня IFN- $\gamma$  (при исходно низких значениях), активации Th1-иммунного ответа, что приводит к ранней ликвидации клинических проявлений интоксикации, положительной рентгенологической динамике, прекращению бактериовыделения и к успешным результатам лечения.*

**Ключевые слова:** туберкулез, иммуностропные препараты, циклоферон, интерферон-гамма, интерлейкин-4, цитокины.

**Введение**

Туберкулез назван экспертами ВОЗ «глобальной медико-социальной проблемой человечества» [8]. Актуальность проблемы туберкулеза сегодня возрастает с формированием лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ), что сужает возможности антибактериальной терапии, снижая ее эффективность. Для разработки новых эффективных методов лечения туберкулеза необходимо понимание клеточно-молекулярных механизмов иммунологического контроля туберкулезной инфекции. Биологические свойства МБТ влияют на параметры иммунного ответа, который во многом определяет исход туберкулезного процесса и возможности его лечения. При туберкулезе развитие иммунного ответа идет преимущественно в направлении образования лимфоцитов Th1, которые несут основную нагрузку в обеспечении протективного ответа, главным образом за счет продукции интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ) с последующей IFN- $\gamma$ -зависимой активации макрофагов [5, 9, 12]. Количественная и функциональная недостаточность лимфоцитов Th1 ведет к неконтролируемому росту МБТ и тяжелому течению туберкулезной инфекции. При дифференцировке наивных лимфоцитов с образованием Т-хелперов 2 типа (Th2) происходит подавление активности гена IFN- $\gamma$  с активацией гена интерлейкина-4 (IL-4), что стимулирует гуморальное звено иммунитета, в целом не протективное по отношению к туберкулезу [9, 14, 15]. Таким образом, сбалансированность Т-клеточного ответа при туберкулезной инфекции имеет большое значение.

В терапии туберкулеза с проявлениями иммунного дисбаланса велико значение иммуностропных препаратов [1, 4, 13]. Перспективными иммуностропными препаратами в комплексной терапии туберкулеза могут быть индукторы интерферона. Обладая теми же свойствами, что и интерфероны, индукторы интерферона стимулируют пролиферацию, дифференцировку клеток костного мозга, используя механизмы естественного (врожденного) и адаптивного (приобретенного) иммунитета. Они способны включать систему интерферона, вызывая в клетках организма синтез собственных (эндогенных) интерферонов. Во фтизиатрической практике нашел свое применение тилорон (амиксин), положительно влияющий на клинико-рентгенологическое течение инфекционного процесса [6, 7]. Однако при длительном использовании препарат способен к образованию стабильных комплексов с молекулами ДНК, что ограничивает его

применение в ряде случаев. Одним из наиболее безопасных и эффективных низкомолекулярных индукторов интерферона является препарат циклоферон [мелглюмина (метилглюкамина) акридоацетат] (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» Россия), относящийся к ранним индукторам интерферонов. Характеризуясь низкой токсичностью, препарат обладает выраженным иммуномодулирующим действием. В клетках моноцитарной линии *in vitro* образует нестабильные комплексы с ДНК, не влияет на экспрессию генов TNF- $\alpha$ . Несмотря на широкое применение в медицинской практике иммуномодуляторов, в том числе индукторов интерферонов, механизм их действия остается во многом не известным [2, 10, 11].

Целью настоящей работы было изучить динамику IFN- $\gamma$  и IL-4 в сыворотке крови у пациентов с распространенными формами туберкулеза легких в комплексной терапии с включением циклоферона.

**Материалы и методы**

Исследование проводилось на базе Гродненского областного клинического центра «Фтизиатрия» с 2009 года по настоящее время. Всего обследовано 238 пациентов, в т.ч. 32 – с ограниченными формами туберкулеза. 206 пациентов с распространенными (поражение 3-х и более сегментов) формами туберкулеза легких методом рандомизации разделены на основную группу (ОГ) и группу сравнения (ГС). 95 пациентов ГС получали только химиотерапию согласно протоколам лечения. 111 пациентов ОГ на фоне химиотерапии получали циклоферон. Препарат назначался в первые 2 недели после поступления в стационар в виде раствора 125 мг/мл по 2,0 мл 1 раз внутримышечно согласно инструкции по медицинскому применению.

Пациенты ОГ и ГС существенно не различались по возрасту и половому составу, характеристике туберкулезного процесса, режимам этиотропной терапии. Среди больных ОГ и ГС преобладали мужчины, соответственно, 69% и 70,4%,  $p > 0,05$ . Средний возраст обследованных ОГ  $43 \pm 11,3$ , ГС –  $46 \pm 12,5$  лет,  $p > 0,05$ . При поступлении в клинику у обследованных преобладали следующие клинические формы туберкулеза легких: инфильтративный – 74,6% и 79,6%, диссеминированный – 21,1% и 18,5%, соответственно, в ОГ и ГС. Наличие полостей распада подтверждено томографически у 74,1% и 78,9% пациентов ОГ и ГС. Бактериовыделители в группах составляли 76% и 79,6%, соответственно. Отмечена высокая частота наличия множественной лекарственной ус-

тойчивости (МЛУ) МБТ обследованных пациентов – 46,3% и 41,9% в ОГ и ГС ( $p > 0,05$ ).

У всех пациентов были проведены стандартные общеклинические, рентгенологические, лабораторные исследования. Определялась концентрация IFN- $\gamma$  и IL-4 в сыворотке крови до лечения (в течение первой недели) и через 2 месяца терапии методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Цитокин» Санкт-Петербург. В качестве внутрилабораторной нормы были взяты результаты определения уровня исследуемых цитокинов у 45 здоровых лиц (ретроспективный контроль).

Учитывая большую вариабельность индивидуальных значений IFN- $\gamma$  у обследованных до начала лечения, для детальной оценки динамики его концентрации все пациенты были разделены на подгруппы. Критерием разделения пациентов на группы явилось среднее значение концентрации IFN- $\gamma$  в сыворотке крови здоровых лиц. 56 пациентов составили группу с исходным низким уровнем IFN- $\gamma$  и 46 – со значением этого показателя выше среднего у здоровых лиц.

К концу стационарного этапа лечения проводилась комплексная оценка эффективности лечения больных по следующим критериям: «значительное улучшение», «улучшение», «относительная стабилизация», «клинический эффект» и «прогрессирование» [4].

Для оценки результата терапии использовались стандартные определения исхода лечения больных туберкулезом в соответствии со стратегией DOTS: «излечен», «лечение завершено», «неудача в лечении», «лечение прервано», «смерть больного», «больной выбыл из-под наблюдения». Успешное лечение определяется как сумма числа пациентов с зарегистрированными исходами лечения «излечен» «лечение завершено» [3].

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ «Statistica 6.1». Показатели с распределением, отличающимся от нормального, описывали при помощи медианы и интерквартильного размаха. Статистический анализ данных проводили с использованием непараметрических методов (критерии Вилкоксона, Манна-Уитни,  $\chi^2$ ). Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Для сравнительной характеристики влияния распространенности туберкулезного процесса на уровни IFN- $\gamma$  и IL-4 определялись их исходные концентрации у больных с ограниченными и распространенными формами заболевания. Полученные данные представлены в таблице 1.

Установлено, что значимых различий в исходной концентрации IFN- $\gamma$  в сыворотке крови при ограниченных формах туберкулеза и у здоровых не выявлено. В то же

**Таблица 1** – Показатели уровней IFN- $\gamma$  и IL-4 в сыворотке крови у здоровых лиц и больных туберкулезом легких, пг/мл до лечения

Концентрация	Здоровые (внутрилабораторная норма)	Ограниченные формы	Распространенные формы	p
IFN- $\gamma$ (пг/мл)	194,1 (77,7-596,4)	272,3 (94,3-918,3)	141,8 (48,6-267,5)	$p_1 > 0,05$ $p_2 = 0,02$ $p_3 = 0,006$
IL-4 (пг/мл)	15,3 (12,8-24,7)	2,3 (1,8-2,9)	9,2 (3,1-15,3)	$p_1 = 0,0002$ $p_2 = 0,01$ $p_3 = 0,001$

*Примечание:* p – U критерий Манна-Уитни (медиана и 25%-75% квартильные различия);  $p_1$  – критерий сравнения между здоровыми и больными ограниченными формами туберкулеза;  $p_2$  – критерий сравнения между здоровыми и больными распространенными формами туберкулеза;  $p_3$  – критерий сравнения между группами больных туберкулезом

время при распространенных формах туберкулеза, напротив, его содержание было в 1,4 раза ниже, чем у здоровых,  $p_2 = 0,02$ . Одновременно при распространенном характере туберкулезного воспаления в легких уровень IFN- $\gamma$  в сыворотке оказался в 1,9 раза ниже в сравнении с пациентами, имеющими ограниченный туберкулезный процесс,  $p_3 = 0,006$ . При оценке исходного уровня IL-4 в сыворотке крови у больных с различной распространенностью туберкулеза легких наблюдалась иная картина. Выявлено, что при ограниченных формах туберкулеза исходная концентрация IL-4 в сыворотке крови в 6,5 раза ниже, чем у здоровых,  $p = 0,0002$ , а при распространенных формах – лишь в 1,6 раза ниже,  $p = 0,01$ . Установлена зависимость исходного уровня IL-4 от распространенности туберкулезного процесса в легких, где его уровень у больных с распространенным процессом был в 4 раза выше, чем у пациентов с ограниченным,  $p = 0,001$ . Полученные данные об исходном низком уровне IFN- $\gamma$  и относительно высокой (в сравнении с ограниченными формами) концентрации IL-4 позволяют предположить наличие выраженного дисбаланса между Th1- и Th2- типами иммунного ответа у пациентов с распространенными формами туберкулеза органов дыхания. Полученные данные явились основанием для назначения индуктора интерферонов циклоферона пациентам с распространенными формами туберкулеза легких.

При оценке динамики концентрации IFN- $\gamma$  до и после 2-х месяцев лечения у пациентов ОГ и ГС установлены различные темпы его прироста (табл. 2). Через 2 месяца терапии уровень IFN- $\gamma$  в ОГ с использованием циклоферона значимо вырос ( $p = 0,004$ ), а в ГС достоверных различий в его динамике не выявлено,  $p = 0,65$ . 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.

**Таблица 2** – Динамика уровней IFN- $\gamma$  и IL-4 в сыворотке крови у обследованных больных распространенными формами туберкулеза легких, пг/мл

Группы больных	Исходный уровень	Через 2 месяца	p	
ОГ	IFN- $\gamma$	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
ГС	IFN- $\gamma$	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:* p – критерий Вилкоксона (медиана и 25%-75% квартильные различия).

Динамика уровня IFN- $\gamma$  и IL-4 у пациентов ОГ и ГС при различной исходной концентрации IFN- $\gamma$  представлена в таблице 3.

При оценке динамики концентрации IFN- $\gamma$  значимое влияние циклоферона отмечено у пациентов ОГ с исходным уровнем ниже среднего значения здоровых ( $p = 0,001$ ). В то же время у пациентов ГС через 2 месяца терапии увеличение этого показателя было статистически не значимо ( $p = 0,07$ ). Одновременно наблюдается значимое межгрупповое различие между уровнем IFN- $\gamma$  в ОГ и ГС на фоне лечения,  $p = 0,05$ . Уровень IL-4 у пациентов анализируемых групп на фоне лечения имеет незначимый рост, однако темпы роста различные: в ОГ на 14,7%, в ГС на 43%, т.е. в 1,4 раза больше. Анализ динамики концентрации IFN- $\gamma$  в сыворотке крови у больных с исходно высоким его значением не выявил значимых различий в ОГ и ГС. При этом следует отметить, что у пациентов ОГ на фоне проводимой терапии отмечается его снижение, тогда как в ГС наблюдается тенденция к

**Таблица 3** – Динамика уровня IFN- $\gamma$  и IL-4 в сыворотке крови у пациентов ОГ и ГС при различной исходной концентрации IFN- $\gamma$ , пг/мл

Уровень IFN- $\gamma$	Группы больных	Исходный уровень	Через 2 месяца	p	
□ 194,1 (n=58)	ОГ (n=36)	IFN- $\gamma$	42,9 (31,4-78,6)	234 (127,2-490,4) <sup>U</sup>	0,001*
		IL-4	9,5 (9,2-21,1)	10,9 (10,1-25,6)	0,53
	ГС (n=22)	IFN- $\gamma$	52,02(35,3-93)	112,1(40,8-217,3)	0,07
		IL-4	10 (8,9-24,3)	14,3 (10,9-19,5)	0,95
>194,1 (n=46)	ОГ (n=27)	IFN- $\gamma$	465,4 (322,8-1010)	373,1 (187,6-813,9)	0,63
		IL-4	43,7 (30,7-85,2)	13,1 (12,4-14,5)	0,07
	ГС (n=19)	IFN- $\gamma$	454,5(281,5-1247,9)	471,8 (278-935,2)	0,3
		IL-4	17,9 (5,8-23,9)	9,1 (5,4-14,7)	0,06

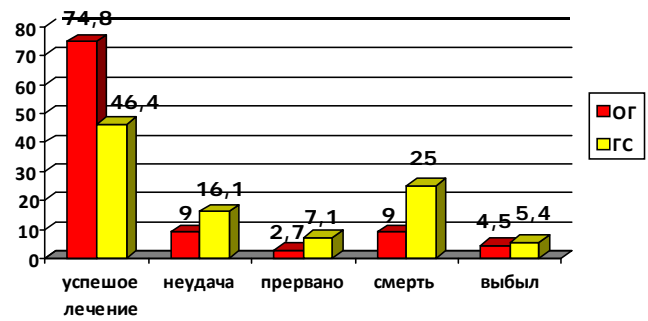
Примечание: p – критерий Вилкоксона (медиана и 25%-75% квартильные различия); U критерий Манна-Уитни, p=0,05

повышению уровня IFN- $\gamma$ . Уровень IL-4 у пациентов как ОГ, так и ГС имеет тенденцию к снижению, разные темпы обусловлены различными исходными значениями.

При анализе эффективности стационарного лечения было 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). Негативация мокроты бактериологическим методом к 2-м 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). При выписке из стационара негативация мокроты наблюдалась у 85,4% и 67,3% больных, соответственно, в ОГ и ГС (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 динамика очагово-инфильтративных изменений к 4-м месяцам терапии наблюдалась у 80,1% пациентов ОГ и 44,2% больных ГС, (p=0,001). При оценке клинической эффективности стационарного лечения больных с распространенными формами туберкулеза легких по комплексным показателям были получены следующие результаты: «**значительное улучшение**» и «**улучшение**» достигнуто у 99,2% пациентов ОГ и у 64,2% – ГС (p=0,0001); «**относительная стабилизация**» отмечалась у 7,2% пациентов ОГ и у 20% – ГС, (p=0,007); «**клинический эффект**» подтвержден у 3,6% больных ОГ и у 11,6% – ГС (p=0,03); «**прогрессирование**» отмечено лишь у 4,2% пациентов ОГ.

Исход основного курса лечения больных с распространенными формами туберкулеза, по данным когортного анализа, представлен на рисунке 1.

При оценке исхода основного курса лечения успешное лечение (сумма числа пациентов с зарегистрированными исходами лечения «излечен» «лечение завершено») было достигнуто значимо чаще у пациентов ОГ 71,1%, чем в у больных ГС 45,9%, p=0,008. «Неудача в лечении» установлена у 9% пациентов ОГ против 16,1% в ГС. Исход – «лечение прервано» – получен у 2,7% ОГ, а в ГС – у 7,1%. «Смерть больного» на фоне основного



**Рисунок 1** – Исход основного курса лечения больных основной группы и группы сравнения

курса лечения от любой причины зарегистрирован у 9% пациентов ОГ и 25% – ГС (из них у 12,5% больных от туберкулеза), p=0,006. У 4,5% и 5,4% пациентов ОГ и ГС исход – «больной выбыл из-под наблюдения».

### Заключение

Полученные в настоящей работе результаты показывают наличие выраженного дисбаланса между Th1- и Th2- типами иммунного ответа у пациентов с распространенными формами туберкулеза органов дыхания. Применение циклоферона в комплексном лечении больных приводит к значимому повышению концентрации IFN- $\gamma$  (при исходно низких значениях) и активации Th1-иммунного ответа. Благоприятные изменения в иммунном ответе позволили улучшить результаты лечения.

### Выводы

1. Исходно низкий уровень IFN- $\gamma$  при относительно высокой (в сравнении с ограниченными формами) концентрации IL-4 указывает на наличие выраженного дисбаланса между Th1- и Th2- типами иммунного ответа у пациентов с распространенными формами туберкулеза органов дыхания.
2. Применение циклоферона в комплексном лечении больных распространенными формами туберкулезом легких способствует повышению концентрации IFN- $\gamma$  при исходно низких значениях (ниже среднего значения этого показателя у здоровых).
3. 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 (против 45,9% на фоне стандартной терапии).

### Список использованной литературы

1. Белянина А.В. Циклоферон в терапии больных туберкулезом легких с лекарственным и вирусным поражением печени: пособ. для врачей / А.В. Белянина, А.К. Иванов, В.Г. Радченко. – Санкт-Петербург: Семакс, 2010. – 16 с.
2. Гельберг, И. С. Применение циклоферона в комплексном лечении больных туберкулезом легких / И. С. Гельберг, С. Б. Вольф, С. Н. Демидик // Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова. – 2009. № 1.- С. 176–183.
3. Гуревич, Г.Л. Клиническое руководство по лечению туберкулеза: метод. руководство / Г.Л. Гуревич, Е.М. Скрыгина, О.М. Калечиц; ГУ «НИИ ПиФ». – Минск: Белсенс, 2009. – 126 с.
4. Исследование эффективности и переносимости ронколейкина при лечении прогрессирующего туберкулеза легких: пособие для врачей / ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Росмедтехнологий»; авт.-сост. А.Б. Елькин. – Санкт-Петербург, 2009. – 36 с.

5. Кетлинский, С. А., Цитокины в иммунопатогенезе туберкулеза / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев // Цитокины. – СПб., 2008. – С. 425–430.
6. Ковалева, Р.Г. Амиксин в комплексной терапии больных инфильтративным туберкулезом легких: автореферат дисс. ... канд. мед. наук / Р.Г. Ковалева. – СПб., 2006. – 21 с.
7. Мордык, А.В. Влияние иммуномодулятора амиксин на результаты лечения впервые выявленного деструктивного инфильтративного туберкулеза / А. В. Мордык, А. В. Лысков, О. Г. Иванова // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2007. – № 4. – С. 173–176.
8. Нечаев, В.В. Социально-значимые инфекции / В.В. Нечаев, А.К. Иванов, А.М. Пантелеев. – Санкт-Петербург: Береста, 2011. – 440 с.
9. Оценка степени дифференцировки и функциональной активности эффекторных лимфоцитов CD4 у больных туберкулезом легких / Н.С. Шмитова [и др.] // Научные труды (К 85-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки, профессора М.М. Авербаха) / Под ред. В.И. Литвинова. – М., 2010. – С. 43–47.
10. Романцов, М.Г. Индуктор интерферона – циклоферон. Итоги и перспективы клинического применения.: метод. пособие / М.Г. Романцов, А.Л. Коваленко. – СПб.: Семакс, 2007. – 21 с.
11. Суханов, Д. С. Патогенетическая терапия туберкулеза органов дыхания на санаторном этапе лечения / Д.С. Суханов, А.К. Иванов, А.Л. Коваленко // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2009. – № 6. – С 34–37.
12. Туберкулез. Особенности клинического течения и возможности фармакотерапии на современном этапе : рук. для врачей / А.К. Иванов [и др.] ; под общ. редакцией А.К. Иванова, М.Г. Романцова. – 2-е изд. – Санкт-Петербург: Тактик-Студио, 2010. – 184 с.
13. Циклоферон в клинической пульмонологии: пособие для врачей / Санкт-Петербургская мед. академия им. И.И. Мечникова; под. ред. М.Г. Романцова, В.В. Ботвиньевой. – СПб, 2005. – 100 с.
14. Шовкун, Л.А. Повышение эффективности лечения лекарственных-устойчивых форм туберкулеза легких и прогнозирования исхода заболевания по показателям интерферона- $\gamma$  и интерлейкина-4 / Л.А. Шовкун, Э.А. Яговкин, Н.Э. Романцева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 2. – С. 61–63.
15. Functional and phenotypic characterization of CD57<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T cells and their association with HIV-1-induced T cell dysfunction / V. Palmer [et al.] // J. Immunol. – 2005. – Vol. 175(12). – P. 8415 – 8423.

## Complex treatment of common forms of pulmonary tuberculosis with Cycloferon

### S.N. Demidik

EE «Grodno State Medical University»

SEE «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»

*The article presents the data about initial levels of cytokines (IFN- $\gamma$  and IL-4) in healthy persons and patients with various forms of tubercular inflammation in lungs. It was revealed that initially low level of IFN- $\gamma$  and high concentration of IL-4 (in comparison with the limited forms) in patients with widespread forms of TB indicate severe disbalance between Th1- and Th2-mediated immune response. Application of Cycloferon in complex therapy of patients with widespread forms allows to increase IFN- $\gamma$  concentration at initially low levels. Activation of the Th1-mediated immune response on using Cycloferon leads to early elimination of clinical manifestations of the intoxication syndrome, positive roentgenological dynamics, conversion of sputum smear and successful outcomes of treatment.*

**Key words:** tuberculosis, immunotropic drugs, Cycloferon, interferon-gamma, interleukin-4, cytokines.

Поступила 27.02.2012