

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ ИММУНОРЕПАРАНТА В СОВРЕМЕННЫЕ РЕЖИМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Е. М. ЖУКОВА, Е. П. МЫШКОВА, Т. И. ПЕТРЕНКО, Т. А. РЕЙХРУД

ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

Простое проспективное исследование проведено с целью оценки клинической эффективности включения иммунорепаранта дезоксирибонуклеината натрия (Деринат) в современные режимы химиотерапии 102 больных (впервые выявленных либо с рецидивом) деструктивным туберкулезом легких с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, которые были распределены в две группы: основную (ОГ) – 30 больных, которым назначали Деринат внутримышечно, по 5 мл раствора, 1 раз в сутки, с интервалом 48 ч, 10 инъекций на курс и ингаляционно, через небулайзер, раствор Дерината в сочетании с физиологическим раствором в соотношении 1:1 (2 мл раствора Дерината и 2 мл физраствора), 1 раз в сутки, курс – 20 процедур; группу сравнения (ГС) – 72 пациента, которым Деринат не назначали. В группе пациентов, получавших иммунорепарат, по сравнению с контролем отмечено укорочение сроков ликвидации клинических проявлений заболевания, увеличение частоты прекращения бактериовыделения (к 4 мес. лечения на 28,6%), снижение темпов ликвидации воспалительных изменений слизистой оболочки бронхального дерева, повышение частоты закрытия полостей распада (к 6 мес. лечения на 20%).

Ключевые слова: множественная/широкая лекарственная устойчивость возбудителя, деструктивный туберкулез легких, Деринат, эффективность терапии

Для цитирования: Жукова Е. М., Мышкова Е. П., Петренко Т. И., Рейхруд Т. А. Эффективность включения иммунорепаранта в современные режимы лечения больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 12. – С. 22-27. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-12-22-27

EFFICIENCY OF ADDING AN IMMUNE RESTORATIVE AGENT TO THE CURRENT TREATMENT REGIMENS OF PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS WITH DRUG RESISTANCE

E. M. ZHUKOVA, E. P. MYSHKOVA, T. I. PETRENKO, T. A. REYKHRUD

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

The single prospective study was conducted in order to assess clinical efficiency of adding the immune restorative agent of deoxyribonucleat sodium (Derinat) to the current chemotherapy regimens of 102 patients (new cases or relapses) with destructive pulmonary tuberculosis with multiple or extensive drug resistance; the patients were divided into two groups: the main group included 30 patients who were prescribed with intramuscular injections of Derinat, 5 ml, every 24 hours with 48 hours interval, 10 injections in total; and nebulizer inhalations with mixture of Derinat and saline solution in the proportion of 1:1 (2 ml of Derinat and 2 ml of saline solution), once a day, 20 inhalations in total; the comparison group included 72 patients, who had no Derinat prescribed. When compared to the control group, the group of patients treated with the immunomodulator had a shorter period of clinical manifestations elimination, increase in the frequency of sputum conversion (by 28.6% by the 4th month of treatment), reduction in the rate of eradication of bronchial tree mucus inflammations, increase in the frequency of cavity healing (by 20% by the 6th month of treatment).

Key words: multiple/extensive drug resistance, destructive pulmonary tuberculosis, Derinat, therapy efficiency

For citations: Zhukova E.M., Myshkova E.P., Petrenko T.I., Reykhrud T.A. Efficiency of adding an immune restorative agent to the current treatment regimens of pulmonary tuberculosis patients with drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 12, P. 22-27. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-12-22-27

В настоящее время отмечается неуклонный рост числа больных с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ). В Российской Федерации общее число больных туберкулезом с МЛУ возбудителя на конец 2015 г. – 37 357, третья часть (11 898 человек) таких пациентов проживает на территориях курации Новосибирского НИИ туберкулеза – в Сибирском федеральном округе (СФО) и Дальневосточном федеральном округе (ДФО) [5]. Показатель распространенности туберкулеза органов дыхания с МЛУ МБТ превышает среднероссийский уровень по СФО в 1,8 раза, по ДФО – в 1,9 раза [7]. Результаты лечения больных мультирезистентным тубер-

кулезом невысокие, в СФО и ДФО доля пациентов с МЛУ МБТ и эффективным курсом химиотерапии (ХТ), зарегистрированных в 2011 г., составляет 44,5 и 46,5% [9].

Важным фактором патогенеза туберкулеза является функциональная недостаточность иммунной системы, поэтому в поисках подходов к улучшению результатов лечения больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ обратились к возможности использования отечественного иммуномодулятора природного происхождения дезоксирибонуклеата натрия, содержащегося в препарате Деринат (ДРНН). В последние годы этот препарат успешно применяется в клинической практике, пульмонологии, инфекци-

онной патологии. Иммуномодулирующий эффект обусловлен взаимодействием действующего вещества препарата, неметилованного динуклеотидного мотива CpG с патогенраспознающими рецепторами Toll-like receptor 9 (TLR9), для которых он является лигандом. TLR9 имеют внутриклеточную, точнее эндосомальную, локализацию, экспрессируются в том числе в моноцитах и макрофагах [8].

ДРНН, воздействуя на макрофаги через TLR9-рецепторы, способствует усилению ими секреции факторов, отвечающих за репарацию тканей, в клетках-мишенях активизируются энергетический метаболизм, синтез РНК, ДНК, усиливается митотическая активность, процесс репарации идет по пути максимально полной регенерации, с минимальной фибротизацией пораженного участка [3].

В экспериментальном исследовании [6] доказана позитивная роль ДРНН при генерализованном туберкулезе в уменьшении выраженности специфического воспаления и альтерации в тканях. Имеющиеся немногочисленные исследования иммунорепаранта во фтизиатрической практике продемонстрировали возможность улучшения результатов лечения туберкулеза, снижения послеоперационных осложнений [4, 10]. В данных исследованиях представлен положительный опыт по включению препарата в схему лечения больных, выделяющих преимущественно лекарственно-чувствительные МБТ.

ДРНН стимулирует регенерацию и репаративные процессы, оказывает модулирующее действие на системный и локальный иммунитет, уменьшает выраженность воспалительных процессов, что и явилось основанием для изучения возможности использования препарата у наиболее тяжелого контингента пациентов с туберкулезом – с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) МБТ.

Цель исследования: оценка клинической эффективности включения иммуномодулятора и репаранта ДРНН в режимы ХТ больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ МБТ.

Материалы и методы

Исследование одноцентровое, открытое, контролируемое, проспективное когортное проводилось на базе терапевтического отделения ФГБУ «ННИИТ». В исследование включено 102 пациента в соответствии с критериями включения, которыми являлись: возраст от 18 до 60 лет; активный впервые выявленный туберкулез легких либо рецидив заболевания; доказанная МЛУ либо ШЛУ МБТ; инфильтративная или диссеминированная форма туберкулеза или казеозная пневмония, распространенность специфического процесса не менее 1 сегмента легкого, наличие одной полости распада и более, с диаметром хотя бы одной из них не менее 1 см. Критериями исключения были: ВИЧ-инфекция; сопутствующая патология, препятствующая

назначению адекватной противотуберкулезной терапии, беременность и кормление грудью.

Всем больным проводилось лечение, основанное на индивидуальных результатах ускоренных методов определения лекарственной чувствительности. Противотуберкулезную терапию проводили в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Пациентам с МЛУ МБТ назначали 4-й режим ХТ с использованием 6 противотуберкулезных препаратов (ПТП) (капреомицин, пиразинамид, левофлоксацин/моксифлоксацин, циклосерин, протионамид, аминосалициловая кислота), в схемах лечения пациентов с ШЛУ МБТ использовали бедаквилин, линезолид, капреомицин, пиразинамид, циклосерин, левофлоксацин/моксифлоксацин. Комплекс лечебных мероприятий, помимо противотуберкулезной терапии, включал патогенетические препараты, терапию сопровождения, направленную на предупреждение возможных побочных реакций.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы – основную (ОГ) составили 30 больных, группу сравнения (ГС) – 72 больных. Пациентам ОГ со 2-й нед. лечения назначали лекарственный препарат ДРНН. Способ применения ДРНН заключался в одновременном внутримышечном и ингаляционном введении. Препарат (раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл) назначали по 5 мл (75 мг) 1 раз в сутки с интервалом 48 ч в течение 10 дней, 10 инъекций на курс. Курс внутримышечных инъекций ДРНН дополнялся ингаляциями препарата через небулайзер – ДРНН, раствор 15 мг/мл в сочетании с физиологическим раствором в соотношении 1:1 (2 мл раствора ДРНН и 2 мл физраствора), 1 раз в сутки, курс – 20 процедур. Больным ГС ДРНН не назначали.

Всем пациентам проводили первичные и ежемесячные контрольные исследования в соответствии с действующими нормативными документами: стандартное клиническое, микробиологическое, лабораторное, рентгенологическое обследование, которое включало компьютерную томографию. В качестве бактериоскопического метода использовали люминесцентную микроскопию. Посев осуществляли на плотные питательные среды Левенштейна – Йенсена и жидкие питательные среды с использованием автоматизированной системы Bactec MGIT 960. Определение лекарственной устойчивости (ЛУ) выделенных МБТ к ПТП выполняли путем посева на жидкие и плотные питательные среды. При поступлении всем больным проводили исследование ЛУ МБТ методом GeneXpert MTB/Rif с определением ЛУ к рифампицину. При фибробронхоскопии изучали состояние бронхиального дерева с визуальной и цитологической оценкой степени и характера воспаления слизистой оболочки. В основу оценки трахеобронхиальных изменений положена классификация Г. И. Лукомского [2]. Для характеристики активности воспалительных изменений слизистой бронхов было выделено 3 степени: I – минимальная,

Результаты исследования

II – умеренная, III – выраженная. Все исследования и методики лечения проведены в соответствии с международными этическими требованиями Всемирной организации здравоохранения и принципами Хельсинкской декларации (Женева, 1983). Научное исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России.

При оценке эффективности лечения учитывали сроки купирования или уменьшения симптомов интоксикации, прекращения бактериовыделения, активности и выраженности воспалительных изменений слизистой бронхов. Изменения рентгенологической картины регистрировали на основании темпов рассасывания специфического процесса, уменьшения или закрытия полостей распада. В зависимости от динамики клинических, рентгенологических, лабораторных данных результаты оценивали следующим образом: значительное улучшение – исчезновение симптомов интоксикации, абациллирование, закрытие полостей распада; улучшение – ликвидация симптомов интоксикации, абациллирование, выраженное рассасывание очаговых и инфильтративных изменений, уменьшение полостей распада; клиническое улучшение – уменьшение клинических проявлений заболевания, интенсивности бактериовыделения, сохранение воспалительных и деструктивных изменений в легких; прогрессирование – ухудшение показателей клинического статуса, нарастание воспалительных изменений в легочной ткани. Изменения эндоскопической картины оценивали следующим образом: купирование локальных воспалительных изменений бронхов (ЛВИБ) – ликвидация признаков ЛВИБ, положительная динамика – выраженное рассасывание и снижение степени активности воспалительных изменений в бронхах, без динамики – сохранение воспалительных изменений прежней активности и выраженности, прогрессирование – нарастание воспалительных изменений в бронхах.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0. При этом определяли такие статистические показатели, как средняя арифметическая величина (M), стандартное отклонение (m), стандартная ошибка средней (σ). При выполнении условий нормальности распределения (тест Колмогорова – Смирнова) статистическую значимость различий (p) определяли с помощью t -критерия Стьюдента, χ^2 Пирсона, точного теста Фишера (ТТФ), использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йетса. Отношение шансов (ОШ) определяли как отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе при разных условиях. Статистическую точность оценки наблюдаемой величины эффекта выражали с помощью 95%-ного доверительного интервала (95%-ный ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В ОГ, ГС преобладали пациенты в возрасте до 50 лет (26; 86,7% и 65; 90,3%, $p > 0,05$), мужчин было 17; 56,7% и 48; 66,7%, $p > 0,05$. В ОГ и ГС туберкулез легких был впервые выявлен у большинства (23; 76,7% и 48; 66,7%, $p > 0,05$) больных, рецидив заболевания – в 7 (23,3%) и 24 (33,3%) случаях. У пациентов ОГ и ГС превалировал инфильтративный туберкулез (23; 76,7% и 53; 73,6%), реже диагностировали диссеминированный туберкулез (4; 13,3% и 16; 22,2%) и казеозную пневмонию (3; 10% и 3; 4,2%).

У всех пациентов ОГ и ГС была выявлена МЛУ МБТ, причем у каждого пятого (6; 20% и 16; 22,2%) – ШЛУ (таблица). В ОГ и ГС в 8; 26,7% и 20; 27,8% случаях зарегистрирована пре-ШЛУ, включая МЛУ в сочетании с ЛУ к инъекционным препаратам у 6; 20% и 11; 15,3% пациентов и в сочетании с ЛУ к фторхинолонам – у 2; 6,7% и у 9; 12,5%. ЛУ МБТ только к ПТП основного ряда установлена у 15; 50% пациентов ОГ и у 29; 40,3% ГС. Следует отметить преобладание у исследуемых ЛУ МБТ широкого спектра: изолированная МЛУ (только к рифампицину и изониазиду) отмечена лишь у 1; 3,3% пациентов ОГ и 7; 9,7% – ГС, ЛУ ко всем ПТП основного ряда отмечена у 8; 26,7% и у 23; 31,9% и к четырем – еще у 9; 30% и у 13; 18,1%.

ЛУ МБТ одновременно к ПТП основного и резервного рядов установлена у 15; 50% пациентов ОГ и у 43; 59,7% – ГС, зарегистрирована только к одному-двум из них у каждого третьего (11; 36,7,3% и 26; 37,1%). Устойчивость МБТ к четырем-пяти ПТП резервного ряда выявлена у 3; 10% пациентов ОГ и у 14; 19,4% – ГС. Всего было зарегистрировано более двадцати вариантов различных сочетаний ЛУ МБТ к ПТП основного и резервного рядов, что обуславливает сложность выбора адекватной этиотропной терапии пациентам с мультирезистентным туберкулезом. Достоверных различий в распределении пациентов по спектру ЛУ МБТ между группами не установлено.

У большинства пациентов ОГ и ГС при бронхоскопии регистрировали диффузные изменения бронхов (30; 100% и 58; 80,6%, $p = 0,09$ с поправкой Йетса) с преобладанием атрофического эндобронхита (ЭБ) (25; 83,3% и 50; 86,2%, $p = 0,11$; ТТФ); катаральный и деформирующий ЭБ отмечали реже (5; 16,7% и 3; 5,2%, $p = 0,08$; ТТФ и 0 и 5; 8,6%, $p > 0,01$). У значительной части пациентов ОГ и ГС (13; 43,3% и 14; 24,1%) были выявлены ЛВИБ, в большинстве случаев (у 10; 76,9% и у 8; 57,1%, $p = 0,24$; ТТФ) в виде гнойного ЭБ. Катаральный и язвенно-некротический ЭБ встречался в единичных случаях. Туберкулез бронхов выявили у 12; 40% пациентов ОГ и у 16; 22,2% – ГС, $p = 0,23$; χ^2 , у всех была диагностирована инфильтративная форма.

Воспалительные изменения слизистой бронхов у пациентов ОГ и ГС преимущественно характеризовались минимальной степенью активности

Таблица. Спектр лекарственной устойчивости МБТ у пациентов ОГ и ГС

Table. Profile of drug resistance in the patients from the main group and comparison group

Спектр лекарственной устойчивости	ОГ (n = 30)		ГС (n = 72)		p
	Число пациентов		Число пациентов		
	абс.	%	абс.	%	
Только МЛУ	1	3,30	7	9,70	0,27*
МЛУ + ЛУ только к ПТП I ряда	15	50,00	29	40,30	0,36**
МЛУ + ЛУ к ПТП I и II ряда, в том числе:	15	50,00	43	59,70	0,36**
1. Пре-ШЛУ	8	26,70	20	27,80	0,43*
а) МЛУ + ЛУ к Ам/Км/См	6	20,00	11	15,30	0,29*
б) МЛУ + ЛУ к фторхинолонам	2	6,70	9	12,50	0,29*
2. ШЛУ	6	20,00	16	22	0,51*
Лекарственная устойчивость МБТ к ПТП I ряда:					
к двум	1	3,30	7	9,70	0,25*
к трем	8	26,70	23	31,90	0,39*
к четырем	9	30,00	13	18,10	0,14*
к пяти-шести	8	26,70	23	31,90	0,39*
Лекарственная устойчивость МБТ к ПТП II ряда:					
к одному	4	13,30	15	20,80	0,27*
к двум	7	23,30	11	15,30	0,24*
к трем	1	3,30	3	4,20	0,66*
к четырем-пяти	3	10,00	14	19,40	0,19*

Примечание: значение p^* – ТТФ, $**$ – χ^2 Пирсона

(16; 53,3% и 43; 75,4%, $p = 0,49$; χ^2). У пациентов ОГ – в 40% (12) против 19,8% (11), $p = 0,033$; χ^2 – ГС встречались воспалительные изменения слизистой бронхов умеренной степени выраженности. Выраженную активность воспаления регистрировали в единичных случаях с равной частотой в группах (2; 6,7% и 3; 5,3%). Следует обратить внимание, что в ОГ воспалительные изменения слизистой бронхов имели большую степень активности.

У пациентов ОГ и ГС чаще диагностировали распространение воспаления на сегментарный бронх (преимущественно преобладало поражение правого В2) (9; 75% и 6; 42,9%, $p = 0,16$; ТТФ), значительно реже – на долевого (2; 15,4% и 5; 35,7%, $p = 0,22$; ТТФ) и главный (1; 7,7%; и 1; 7,1%, $p > 0,05$). Вовлечение в воспалительный процесс бронхов трех уровней (сегментарного, долевого и главного) зарегистрировано у больных ОГ и ГС в единичных случаях (1; 7,7% и 2; 15,4%, $p = 0,5$; ТТФ).

Анализ полученных результатов показал, что использование иммунорепаранта в современных режимах ХТ больных мультирезистентным туберкулезом позволяет добиться выраженной положительной клинической и рентгенологической динамики. При поступлении в стационар симптомы туберкулезной интоксикации в ОГ и ГС отмечены с равной частотой (27; 90% и 67; 93,1%, $p = 0,43$; ТТФ). Через 3 мес. лечения симптомы интоксикации исчезли у 22 (81,5%) больных ОГ и лишь у 41 (61,2%) – ГС ($p = 0,04$; ТТФ). У пациентов ОГ по сравнению с ГС отмечена нормализация температуры тела в более короткие сроки: 2,8 и 4,3 нед.

соответственно ($p < 0,05$). Средний срок достижения СОЭ нормы у больных ОГ составил 2,1 мес.; у больных ГС – 3,3 мес., $p < 0,05$.

Оценка динамики прекращения бактериовыделения проведена у пациентов, у которых оно зарегистрировано на момент включения в исследование (18; 60% и 40; 55,6%, $p = 0,67$; χ^2). Методом микроскопии КУМ обнаружены в мокроте у 14 (50%) человек ОГ и у 31 (47,7%) – ГС. Среди выделявших КУМ пациентов ОГ и ГС бактериовыделение было преимущественно умеренным (в 8; 57,1% и 17; 54,8%, $p = 0,57$; ТТФ), реже – обильным (5; 35,7% и 10; 32,3%, $p = 0,53$; ТТФ). Через 2 мес. лечения КУМ перестали определяться у 10; 71,4% пациентов ОГ и у 18; 58,1% ГС ($p = 0,45$; χ^2), имевших бактериовыделение до начала лечения, и к 4-му мес. лечения эти результаты достигли 12; 85,7% и 24; 74,2%, $p = 0,42$; ТТФ. По данным посева, отсутствие бактериовыделения регистрировали в ОГ в сравнении с ГС в большем числе случаев уже через 2 мес. лечения: в 66,7% (12 из 18) и в 35% (14 из 40), ($p = 0,02$; ТТФ). Через 4 мес. лечения частота прекращения бактериовыделения (по данным бактериологического метода) в ОГ составила 88,9% (16 из 18), что на 28,9% выше показателя в ГС (60%, 24 из 40), ($p = 0,02$; ТТФ). К завершению лечения бактериовыделение все еще сохранялось у 2; 11,1% пациентов ОГ и у 10; 25% ГС, $p = 0,19$; ТТФ.

Сопоставление частоты встречаемости эндоскопических изменений в процессе лечения больных ОГ и ГС показало, что более заметные изменения произошли под влиянием ДРНН. Так, через

4 мес. лечения в ОГ по сравнению с ГС купирование ЛВИБ и улучшение эндоскопической картины регистрировали чаще (11; 84,6% и 13; 100% (ОШ = 2,63; 95%-ный ДИ 1,01-6,82; $p = 0,04$); 6; 42,9% и 10; 71,4% соответственно, $p = 0,18$; ТТФ). Следует отметить преобладание в группах сравнения позитивных сдвигов, отрицательная динамика не наблюдалась, отсутствие эндоскопической динамики зарегистрировали в ГС у 4; 28,6% пациентов. В ОГ у всех пациентов отмечались только позитивные изменения ($p > 0,05$).

Распространенность процесса в легких была следующей: не более 3 сегментов – у 10; 33,3% пациентов ОГ и у 35; 48,6% – ГС ($p = 0,015$; χ^2), 1-2 доли – у 16; 53,3% и у 21; 29,2%, ($p = 0,02$; χ^2), 3-5 долей – у 4; 13,3% пациентов ОГ и у 16 (22,2%) ГС ($p = 0,22$; ТТФ). Рентгенологические изменения характеризовались преимущественно односторонними поражениями – 76,7% (ОГ) и 72,2% (ГС), $p > 0,05$. По рентгенологической распространенности процессов группы были сопоставимы, двусторонние изменения были представлены в противоположном легком в основном очагами отсева без признаков деструкции в них. Следует подчеркнуть, что у большинства больных ОГ и ГС преобладал экссудативный тип воспаления (23; 76,7% и 58; 80,6%, $p > 0,05$), продуктивный тип встречался реже (в 23,3 и 19,4% случаях соответственно, $p > 0,05$).

Инволюция специфических изменений в легочной ткани – частичное рассасывание инфильтративных и очаговых изменений – успешнее происходила в ОГ, чем в ГС: при контроле через 3 мес. рассасывание инфильтрации и очагов установлено у 19; 63,3% и у 36; 50% больных соответственно (ОШ = 1,73; 95%-ный ДИ 1,51-1,94, $p = 0,21$). Сходную тенденцию прослеживали и в динамике закрытия полостей распада. Деструктивные изменения легочной ткани имелись у всех пациентов, характеризовались преимущественно одиночными пневмониогенными полостями мелких и средних размеров – у 20; 66,7% больных ОГ и у 41; 56,9% – ГС ($p = 0,036$; χ^2). Крупные (более 4 см в диаметре) полости распада регистрировали в 5; 16,6% случаях в ОГ и в 16; 22,2% – в ГС ($p = 0,36$; ТТФ). Множественные (преимущественно две полости распада мелких размеров) полостные изменения встречались с равной частотой у больных ОГ и ГС: 5; 16,7% и 15; 20,8%, ($p = 0,62$; χ^2).

Через 4 мес. лечения в ОГ отмечали отчетливую тенденцию к закрытию деструктивных изменений в большей части случаев по сравнению с ГС – 13; 43,3% и 21; 29,2% (ОШ = 1,86; 95%-ный ДИ 1,61-2,10, $p = 0,16$), которая к 6-му мес. становится статисти-

чески значимой – 22; 73,3% и 37; 51,4%, (ОШ = 2,6; 95%-ный ДИ 1,21-3,0, $p = 0,04$). То есть включение ДРНН на ранних этапах лечения способствовало благоприятным сдвигам в течении специфического процесса в легких, позволило повысить частоту закрытия полостей распада на 20,2%. К завершению исследования больные с сохраняющимися кавернами в ОГ и ГС (16,7% и 37,5%) были направлены на оперативное лечение.

В результате лечения значительное улучшение достигнуто у большего числа пациентов ОГ в сравнении с ГС: 25; 83,3% и 45; 62,5% (ОШ = 3,0; 95%-ный ДИ 2,52-3,48, $p = 0,03$). Улучшение специфического процесса имело место в 3; 10% случаев в ОГ и в 18; 25% – ГС (ОШ = 0,33; 95%-ный ДИ 0,24-0,42, $p = 0,07$). Клиническое улучшение отмечено в равном числе случаев ОГ и ГС 2; 6,7% и 5; 6,9% (ОШ = 0,96; 95%-ный ДИ 0,92 – 1,00, $p = 0,66$), прогрессирование регистрировали лишь в ГС в 4; 5,6% в ОГ – 0 (ОШ = 0,23; 95%-ный ДИ 0,02-2,06, $p = 0,35$). Нежелательные явления на ПТП в ОГ наблюдались достоверно реже, чем в группе сравнения 16; 53,3% и 54; 75% ($p = 0,03$; χ^2).

Использование иммунорепаранта ДРНН в комплексной терапии больных мультирезистентным туберкулезом легких способствовало интенсификации репаративных процессов в легочной ткани, слизистой оболочке бронхиального дерева. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей [1, 6], свидетельствующими об ускорении рассасывания воспалительных участков, более полноценном заживлении и восстановлении измененных структур органов (по данным морфологических исследований).

Заключение

Применение ДРНН в режимах ХТ, включающих адекватную этиотропную терапию на основе индивидуальных результатов ускоренных методов определения лекарственной чувствительности, позволяет повысить эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ. В группе пациентов, получавших иммунорепарант, по сравнению с контролем отмечено укорочение сроков ликвидации клинических проявлений заболевания, увеличение частоты прекращения бактериовыделения (к 4-му мес. лечения на 28,6%), ускорение темпов ликвидации воспалительных изменений слизистой оболочки бронхиального дерева, повышение частоты закрытия полостей распада (к 6 мес. лечения на 20%), а также снижение частоты нежелательных явлений на ПТП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антропова Е. Ю., Мазитова М. И. Иммунная и репаративная терапия в комплексном лечении хронического рецидивирующего эндометрита у женщин репродуктивного возраста // Мед. вестник Башкортостана. – Т. 11, № 4 (64). – С. 25-29.
2. Бронхология / под ред. Г. И. Лукомского. – М.: Медицина, 1973. – 335 с.
3. Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д. Б., Ройт А. Иммунология. – М.: Логосфера, 2007. – 568 с.
4. Мордык А. В., Иванова О. Г., Нагибина Л. А. и др. Применение иммуно-репаранта в комплексном лечении деструктивного инфильтративного туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 10. – С. 69-73.
5. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. – Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2016. – 92 с.
6. Серебряная Н. Б., Каплина Э. Н. Отечественные препараты из природной ДНК деринат, ферровир // Достижения молекулярной биологии и нанотехнологий на службе здравоохранения. ЗАО Фарм. предприятие «Техномедсервис». – М., 2009. – 48 с.
7. Туберкулез в России в 2012-2013 гг. Монография / М. В. Шилова. – М., 2014. – 244 с.
8. Филатов О. Ю., Кашаева О. В., Бугримов Д. Ю., Климович А. А. Морфофизиологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот // Рос. иммунол. журнал. – 2013. – № 7. – С. 385-390.
9. Филиппова О. П., Ревякина О. В., Алексеева Т. В. Оценка эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Сибирском и Дальневосточном федеральном округах // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 9. – С. 6-12.
10. Чубарян В. Т., Митченко Е. И., Полозюков И. А. и др. Иммунокорригирующая и репаративная терапия как метод улучшения результатов хирургического лечения больных туберкулезом легких // Практическая медицина. – 2016. – № 3. – С. 146-151.
11. Klimovich. The probable mechanism of reparative effect of eukaryotic DNA oligonucleotides as agonists Toll-like receptors 9 on the model of drug Derinat® // URL: <http://www.researchgate.net/publication/278405737>.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел./факс: 8 (383) 203-83-57; 8 (383) 203-78-25;
8 (383) 203-83-65.

Жукова Елена Михайловна

ведущий научный сотрудник.
E-mail: zhukovaem@ngs.ru

Мышкова Елена Павловна

младший научный сотрудник.
E-mail: nniit@sibnet.ru

Петренко Татьяна Игоревна

главный научный сотрудник.
E-mail: nniit@sibnet.ru

Рейхруд Татьяна Анатольевна

E-mail: nniit@sibnet.ru

REFERENCES

1. Antropova E.Yu., Mazitova M.I. Immune and restorative therapy in the integral treatment of chronic relapsing endometritis in the women of reproductive age. *Med. Vestnik Bashkortostana*, vol. 11, no. 4 (64), pp. 25-29. (In Russ.)
2. *Bronkhologiya*. [Bronchology]. G.I. Lukomsky, eds. Moscow, Meditsina Publ., 1973, 335 p.
3. Male D., Brostoff J., Roth D., Roitt I. *Immunologiya*. (Russ. Ed.: David Male, Jonathan Brostoff, David Roth, Ivan Roitt. Immunology). Moscow, Logosfera Publ., 2007, 568 p.
4. Mordyk A.V., Ivanova O.G., Nagibina L.A. et al. Use of immune restorative agent in the integral treatment of destructive infiltrate tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 10, pp. 69-73. (In Russ.)
5. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatelnosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh*. [Main indicators of tuberculosis control activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts]. Novosibirsk, Sibmedizdat NGMU Publ., 2016, 92 p.
6. Serebryanaya N.B., Kaplina E.N. *Otechestvennye preparaty iz prirodnoy DNK derinat, ferrovir. Dostizheniya molekulyarnoy biologii i nanotekhnologii na sluzhbe zdravookhraneniya*. [Russian agents made out of natural DNA - derinat, ferrovir. Achievements of molecular biology and nano-technologies in health care]. ZAO Farm. Predpriyatye Tekhnomedservis Publ., Moscow, 2009, 48 p.
7. *Tuberkulez in Russia v 2012-2013 gg.* [Tuberculosis in Russia in 2012-2013]. Shilova M.V., Moscow, 2014, 244 p.
8. Filatov O.Yu., Kashaeva O.V., Bugrimov D.Yu., Klimovich A.A. Morpho-physiological principles of the immunological action of the eukaryotic DNA. *Ros. Immunol. Journal*, 2013, no. 7, pp. 385-390. (In Russ.)
9. Filippova O.P., Revyagina O.V., Alekseeva T.V. Treatment efficiency evaluation of multiple drug resistant tuberculosis patients in Siberian and Far Eastern Federal Districts. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 9, pp. 6-12. (In Russ.)
10. Chubaryan V.T., Mitchenko E.I., Polozuykov I.A. et al. Immunocorrecting and restorative therapy as a method to improve the outcomes of surgical treatment of pulmonary tuberculosis patients. *Prakticheskaya Meditsina*, 2016, no. 3, pp. 146-151. (In Russ.)
11. Klimovich. The probable mechanism of reparative effect of eukaryotic DNA oligonucleotides as agonists Toll-like receptors 9 on the model of drug Derinat®. Available at: <http://www.researchgate.net/publication/278405737>.

FOR CORRESPONDENCE:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040
Phone/Fax: +7 (383) 203-83-57, +7 (383) 203-78-25,
+7 (383) 203-83-65.

Elena M. Zhukova

Senior Researcher.
E-mail: zhukovaem@ngs.ru

Elena P. Myshkova

Junior Researcher.
E-mail: nniit@sibnet.ru

Tatiana I. Petrenko

Chief Researcher.
E-mail: nniit@sibnet.ru

Tatiana A. Reykhrud

E-mail: nniit@sibnet.ru

Поступила 15.07.2017

Submitted as of 15.07.2017