

КРУГЛЫЙ СТОЛ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ МИКОБАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ: ДИСКУССИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ»

26 февраля 2021 года Московским обществом фтизиатров (при поддержке компании «НПО Петровакс Фарм») проведен в режиме онлайн круглый стол «Возможности иммунотропной терапии микобактериальных инфекций: дискуссия продолжается».

Перед началом заседания участники почтили минутой молчания память заведующего кафедрой фтизиатрии Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Минздрава России Владимира Анатольевича Стаханова, одного из инициаторов и организаторов круглого стола, посвятившего многие годы своей профессиональной деятельности исследованиям иммунитета при туберкулезе.

Всех участников и слушателей круглого стола приветствовал профессор **Сергей Евгеньевич Борисов**, заместитель директора по научно-клинической работе Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы (МНПЦ борьбы с туберкулезом). В кратком вступительном слове он подчеркнул, что лечение туберкулеза не может быть направлено исключительно на подавление *M. tuberculosis* химиотерапевтическими агентами, лекарственная устойчивость к которым является естественным ответом микроорганизмов. Не меньшее значение должно иметь воздействие на организм человека, на его иммунную систему.

Доклад профессора **Бориса Владимировича Пинегина** (заведующий отделом иммунодиагностики и иммунокоррекции Института иммунологии ФМБА России, г. Москва) и кандидата биологических наук **Надежды Федоровны Хомяковой** (руководитель госпитального направления медицинской экспертизы «НПО Петровакс Фарм», г. Москва) «Азоксимера бромид: о механизме действия».

Результат взаимодействия возбудителя инфекции и организма человека зависит не только от свойств возбудителя, но в первую очередь от иммунной системы человека. Организм человека, как правило, использует несколько иммунологических механизмов для контроля инфекции, которые конкурируют с широким спектром стратегий микобактерий туберкулеза (МБТ) по уклонению от иммунитета. Как только МБТ колонизирует хозяина, в большинстве случаев формируется воспалительный клеточный инфильтрат, образуются гранулемы – клеточные агрегаты, содержащие широкий спектр миелоидных и лимфоидных клеток. И от того, какие субпопуляции миелоидных клеток, с какими свойствами и какой активностью будут составлять гранулему, во многом будет зависеть исход инфекции.

Одними из многочисленных миелоидных клеток, которые первыми отвечают на инфекцию, являются нейтрофилы. Помимо основных функций нейтрофилов – дегрануляции или экзоцитоза и фагоцитоза – они способны формировать нейтрофильные внеклеточные сети или ловушки (НВЛ), по-другому этот процесс называют нетоз, открытый только в 2004 году. Нетоз отличается от других форм активности нейтрофила тем, что сопровождается выбросом ядерного содержимого во внеклеточное пространство.

Вначале считали, что роль нетоза исключительно положительная, обеспечивающая киллинг бактерий, грибов, простейших, оболочечных вирусов. Отсюда и название – «сети» или «ловушки», т.е., выбрасывая ДНК, нейтрофил выбрасывает сети или ловушки, в которых задерживается патоген. Но в настоящее время накопилось огромное количество данных, доказывающих обратное. Практически все возбудители умеют противо-



стоять нетозу и, более того, в ряде случаев используют его как основу для создания биопленок. Кроме того, компоненты НВЛ оказывают токсическое действие на окружающие клетки и ткани организма человека, что может приводить к интоксикации, разрушению органов и тканей и развитию аутоиммунных и аутовоспалительных процессов, иммунотромбозу. Таким образом, в настоящее время роль нетоза рассматривается как преимущественно негативная для организма.

Доказано, что внеклеточные ловушки или сети могут образовывать не только нейтрофилы, но и макрофаги, моноциты, эозинофилы, тучные клетки и даже лимфоциты, т.е. все клетки лимфоцитарно-моноцитарного ряда. При этом очевидно, что нейтрофилы, как одни из самых многочисленных в нашем организме клеток и с максимально токсичным потенциалом, находятся в фокусе внимания.

НВЛ – это нити деконденсированного хроматина с нанизанными на них, словно бусины, гистонами, содержащие в большом количестве нейтрофильную эластазу и миелопероксидазу. При нетозе во внеклеточное пространство также попадает большое количество наиболее токсичных из активных форм кислорода – супероксидный и гипохлоридный анионы. Таким образом формирование нетоза в области инфильтрата или гранулемы может в значительной степени влиять на состав и свойства клеток иммунного окружения и прилегающих тканей.

Если НВЛ образуются в эндотелии капилляров и в альвеолах, то это ведет к разрушению альвеолярно-эндотелиального барьера и повреждению легочной ткани. Формирование НВЛ на поверхности слизистой оболочки в просвете дыхательных путей приводит к повышению вязкости слизи и формированию трудно отделяемой мокроты, развитию бронхообструкции. Если НВЛ формируется в сосудистом русле, то это может привести к иммунотромбозу со всеми вытекающими из этого последствиями. Благодаря накопленным многочисленным данным совершенно ясно, что патогенез и тяжесть любого воспалительного процесса напрямую связаны с уровнем НВЛ.

НВЛ обнаруживают при вирусных инфекциях, например, при гриппе, при COVID-19. Чем выше уровень НВЛ, тем выше объем повреждения тканей легкого, тем выше риск тромбообразования в мелких сосудах органов и тканей и тем тяжелее протекает заболевание. Высокий уровень НВЛ может быть ключевым фактором для оценки плохого прогноза у пациентов с вирусной инфекцией.

В плазме больных туберкулезом в острой стадии заболевания также было обнаружено значительное повышение уровня НВЛ. Доказано, что МБТ является триггером формирования НВЛ. Уровень НВЛ в плазме больных активным туберкулезом коррелирует с уровнем микробной нагрузки. Тяжесть заболевания туберкулезом коррелирует с уровнем НВЛ.

Важно отметить, что НВЛ могут препятствовать проникновению антибактериальных препаратов в очаг поражения, способствуя созданию субтерапевтических концентраций антибиотиков, что с высокой долей риска приводит к формированию устойчивых форм бактериального возбудителя, что в свою очередь снижает эффективность проводимой терапии. Снижение остроты заболевания сопровождается снижением уровня маркеров НВЛ в плазме крови и значимо отличается от уровня маркеров пациентов с латентной туберкулезной инфекцией.

НВЛ создают порочный круг воспаления при латентной туберкулезной инфекции. МБТ, поражая легочную ткань, вызывают воспалительную реакцию в результате первичной инфекции или активации латентной туберкулезной инфекции. В очаге инфекции секретируются цитокины, которые индуцируют повышение белков острой фазы (СРБ и альбумин). В ответ на эти стимулы костный мозг мобилизует нейтрофилы и тромбоциты в кровоток. Эти клетки мигрируют в легочную ткань, где они активируются и продуцируют большее количество цитокинов, нейтрофилы высвобождают сети, приводя к повреждению легочной ткани, и формируется порочный замкнутый круг. При этом нейтрофильный ответ не вносит эффективного вклада в клиренс МБТ.

Терапия, направленная на регуляцию нейтрофильного аутовоспалительного ответа организма человека, возможно, сможет контролировать латентную туберкулезную инфекцию без антибактериальной терапии.

Суммируя вышесказанное можно заключить, что новое понимание иммунопатогенеза туберкулеза включает нетоз как один из центральных механизмов развития заболевания. Нетоз – это универсальный патогенетический механизм. Нетоз может способствовать инфицированию туберкулезом и ограничивать способность антибиотиков получать доступ к инфицированному участку. И ингибирование нетоза в сочетании с антибактериальной терапией может быть клинически полезным, поскольку предотвратит длительное течение болезни вследствие поражения легких у больных туберкулезом, особенно в случаях множественной или широкой лекарственной устойчивости, где антимикобактериальные препараты имеют ограниченный эффект.

Поиском терапевтических подходов к воздействию на нетоз стали заниматься сравнительно недавно. Было проверено действие на нетоз ряда существующих препаратов. Было показано, что пирогенал, интерферон и индукторы интерферона, бактериальные лизаты – стимулируют формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек.

ДНКазы способна разрушать уже сформированные сети, но не предотвращает формирование НВЛ, и при этом она достаточно токсична при парентеральном введении, поэтому в настоящее время используется только в качестве ингаляций у пациентов с муковисцидозом.

Антигистоновые антитела инактивируют токсические компоненты НВЛ, но возникает трудность с доступом препарата – сети затрудняют возможность препарата связаться с гистонами. Будет ли клинически появляться эффект – до конца не ясно. Сейчас эти препараты проходят начальную стадию клинических испытаний.

Преднизолон – подавляет ловушки, но подавляет и фагоцитоз, и миграцию макрофагов и нейтрофилов.

Большинство авторов склоняются к тому, что для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний нужно создавать иммуотропные препараты, подавляющие нетоз, но при этом не подавляющие фагоцитарный процесс. Подходы терапии должны включать препараты, обеспечивающие контроль над НВЛ.

Наличие положительного клинического эффекта полиоксидония в комплексной терапии самых разных воспалительных заболеваний, в патогенезе которых в настоящее время доказана роль нетоза, привела к идее оценить роль полиоксидония в формировании НВЛ. Нами показано, что полиоксидоний подавляет формирование ловушек, подавляет нетоз. Аналогичные результаты получены и в эксперименте, проведенном Н.В. Воробьевой в МГУ.

Косвенные свидетельства, подтверждающие подавление нетоза, были получены еще до его открытия. После применения полиоксидония снижалась продукция активных форм кислорода (АФК) вовне, но при этом увеличивалась продукция АФК внутри клетки. На тот момент это не поддавалось объяснению, но сейчас эти данные полностью укладываются в понимание механизма действия полиоксидония. Снижение уровня нетоза сопровождается снижением выброса АФК в окружающее пространство. А активация фагоцитоза сопровождается повышением продукции АФК внутри клетки – в фаголизосомах, что и приводит к повышению эффективности фагоцитоза.

Ключевой механизм действия полиоксидония состоит в предупреждении формирования нетоза и одновременном повышении фагоцитоза, что приводит к разрешению воспаления и повышению эффективности этиотропной терапии. Благодаря этому полиоксидоний помогает справиться с инфекцией любой этиологии, облегчить тяжесть течения заболевания и купировать симптомы в более короткие сроки.

Иммунопатогенез туберкулеза включает в себя еще один важный компонент – при неразрешенном воспалении в гранулемах накапливаются миелоидные супрессорные клетки. Большую часть из них составляют незрелые нейтрофилы с супрессорным потенциалом, которые подавляют активность макрофагов и CD8+, натуральных киллеров. Одна из субпопуляций миелоидных производных супрессорных клеток (MDSCs) формирует нетотические сети, что существенным образом меняет гомеостаз гранулемы и способствует формированию зоны некроза в центре. Путь развития гранулемы, по мнению ряда исследователей, во многом зависит от наличия в них MDSCs с высоким потенциалом к нетозу. Независимыми исследованиями было показано, что полиоксидоний сдерживает накопление MDSCs в очаге воспаления и в результате воспаление разрешается в более ранние сроки.

На этапе обсуждения в настоящее время находится еще ряд терапевтических мишеней полиоксидония: активация хеликазы MDA5 и повышение экспрессии на дендритных клетках ICOSL – молекулы, ответственной за последующее формирование высокоэффективных антител.

В настоящее время механизм действия полиоксидония можно представить следующим образом: центральный основной механизм связан с клетками врожденного иммунитета – подавлением нетоза, активацией фагоцитоза и предотвращением накопления миелоидных супрессорных клеток. Дополнительными механизмами может служить повышение экспрессии внутриклеточных рецепторов врожденного иммунитета MDA5 и костимулирующей молекулы ICOSL. Включение полиоксидония в комплексную терапию туберкулеза – это стратегия терапии с фокусом на иммунопатогенез, с фокусом на организм человека. Подобный подход согласуется с целью, провозглашенной консорциумом «HOST-DIRECTED THERAPIES NETWORK» (создан по инициативе южноафриканского Совета медицинских исследований в апреле 2015 года, включает 64 партнера из разных стран).

Точная настройка реакции организма человека может стать важным шагом для предотвращения длительных последствий туберкулеза и увеличения продолжительности жизни пациентов.

В заключение было указано, что применение иммунопрепаратов (L03 Иммуномодуляторы), к которым относится и полиоксидоний, предусмотрено в Клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых» (2020 г., приложение 5) для коррекции вторичных иммунодефицитных состояний, коррекции адаптационных реакций, усилении вялотекущих воспалительных реакций.



Доклад профессора **Владимира Анатольевича Стаханова** (заведующий кафедрой фтизиатрии Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва) «Клиническая доказательная база применения азоксимера бромид: исследования начала века – значимость сегодня» представил участникам круглого стола С.Е. Борисов.

В докладе были даны результаты исследований применения полиоксидония у больных туберкулезом, проведенных в России с 1998 года по настоящее время.

Первое исследование под руководством проф. А.С. Борзенко проведено в 1997–1998 годах. В комплексе с этиотропными препаратами полиоксидоний вводили по 6 мг 1 раз в сутки 2 раза в неделю (10 инъекций на курс) 17 больным инфильтративным туберкулезом с выраженным интоксикационным и бронхолегочным синдромами на фоне выраженного вторичного иммунодефицитного состояния. В сравнении с архивным контролем отмечено более быстрое исчезновение интоксикации, быстрое снижение СОЭ,

нормализация показателей периферической крови, нарастание фагоцитоза (по данным НСТ) у 23%, повышение поглотительной способности у 12,8%, у 35% нормализация ЦИК, нормализация CD16⁺ (натуральные киллеры) – у 100%, повышение CD3⁺ (Т-лимфоциты) в основном за счет CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты) – у 100%. Наблюдали улучшение клинко-рентгенологической картины заболевания – отмечали раннее закрытие полостей распада легочной ткани, рассасывание очагов и фокусов. Полиоксидоний хорошо сочетался с этиотропными средствами, не имел побочных эффектов. Был сделан вывод об эффективности применения полиоксидония в сочетании с химиопрепаратами, что позволяет добиться значительного улучшения в клиническом состоянии больных легочными формами туберкулеза, положительной рентгенологической и иммунологической динамики.

Исследование В.А. Стаханова и Б.В. Пинегина (2000) включало 29 больных туберкулезом, получавших стандартную химиотерапию в сочетании с полиоксидонием (6 мг в/м 2 раза в неделю курсом 10 инъекций), и 16 больных, получавших только химиотерапию. Через месяц после окончания химиотерапии в группе с дополнительным применением полиоксидония у более чем 76% пациентов наблюдалась ликвидация интоксикации (41,7% в контрольной группе), у 74% полностью нормализовалась гемограмма (42% в контрольной группе), рассасывание инфильтрации в легочной ткани отмечено у 96% (в контроле – 68,7%), закрытие полостей распада – у 36% (контроль – 15%, $p < 0,05$), уменьшение полостей – у 50% (контроль – 39%). Прекращение бактериовыделения у получавших полиоксидоний достигнуто в 77% случаев, у не получавших – только в 30% ($p < 0,05$). Особо отмечено, что полиоксидоний снижает чувствительность к туберкулину: у 96,4% больных туберкулезом легких основной группы через один месяц после окончания курса иммунотерапии полиоксидонием чувствительность к туберкулину (по результатам пробы Манту с 2 ТЕ) снизилась. Авторы заключили, что клиническая эффективность комплексной иммунохимиотерапии, включающей полиоксидоний выше, чем использование только стандартной химиотерапии у больных с различными формами туберкулеза легких, как «свежими» (инфильтративная, диссеминированная), так и хроническими (фиброзно-кавернозная).

С.С. Аршинова (под руководством В.А. Стаханова и Б.В. Пинегина, 2001 г.) оценила клиническую и иммунологическую эффективность полиоксидония у 20 пациентов с активным туберкулезом, получавших препарат по 6 мг 2 раза в неделю в сравнении с 26 пациентами, получавшими только химиотерапию. У получавших полиоксидоний интоксикация была ликвидирована в 93,8% случаев (в контрольной группе – 55,0%, $p < 0,05$), значительное рассасывание инфильтрации в легочной ткани – в 55% (в контроле 11,5%, $p < 0,05$), полное закрытие полостей распада – в 47,1% (контроль – 19,0%), прекращение бактериовыделения – в 80% (контроль – 66,6%).

Е.Э. Комогорова, В.А. Стаханов и соавт. (2004) исследовали уровень CD3⁺-лимфоцитов, содержащих интерферон-гамма, у больных туберкулезом легких и его изменение после включения в комплексную терапию полиоксидония. При всех формах туберкулеза легких исходный уровень CD3⁺-лимфоцитов, содержащих интерферон-гамма, был достоверно ниже, чем у здоровых доноров, у которых этот показатель составил $28,0 \pm 7,2\%$. Самое низкое содержание CD3⁺-лимфоцитов, продуцирующих интерферон-гамма, выявлено у больных с наиболее тяжелыми формами туберкулеза, такими как диссеминированный туберкулез легких ($9,7 \pm 2,7\%$) и казеозная пневмония ($7,1 \pm 3,4\%$). Включение в комплексную терапию больных туберкулезом полиоксидония привело к увеличению содержания CD3⁺-лимфоцитов, продуцирующих интерферон-гамма.

В.А. Стаханов, С.С. Аршинова и соавт. (2005) изучили клиническую эффективность ультразвуковых ингаляций полиоксидония в комплексной терапии больных с туберкулезом органов дыхания у 22 пациентов (контрольная группа – 25 пациентов). Через один месяц после завершения курса полиоксидония полное исчезновение симптомов интоксикации

отмечено у 80% пациентов при 36% в контрольной группе; значительное рассасывание инфильтрации в легочной ткани наблюдали у 18,2% пациентов в основной группе, частичное – у 81,8%; в контрольной группе значительное рассасывание – у 8%, частичное – у 76%, отсутствие динамики – у 12% и нарастание инфильтративных изменений – у 4%. Закрывание полостей распада в основной группе – у 11,1%, уменьшение размеров деструкции – у 77,7%, в контрольной группе закрывание деструкции отмечено у 9,5% пациентов, уменьшение размеров деструкции – у 43%, у 47% – без изменений. Прекращение бактериовыделения: у 62,5% больных основной группы и у 46% – в контроле.

А.В. Мордык, Т.Л. Батищева, Л.В. Пузырева (2014) провели проспективное исследование, включившее 130 впервые выявленных взрослых больных инфильтративным туберкулезом легких, завершивших основной курс лечения в стационаре в 2013 году. Проанализированы пациенты с неблагоприятным исходом туберкулеза (80 чел. с наличием полости распада в легочной ткани) и пациенты с благоприятным исходом инфильтративного туберкулеза легких (50 чел.). Полиоксидоний гораздо чаще использовали в группе с благоприятным исходом (20,0% случаев), при неблагоприятном – только 2,5% случаев. При этом применение ронколейкина не повлияло на исход заболевания.

Н.В. Медведева изучила эффективность полиоксидония у пациентов с прогрессирующим течением фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (2017). Из 46 пациентов, включенных в исследование, 23 получали только химиотерапию (контрольная группа) и 23 – химиотерапию в сочетании с курсом иммунотерапии (10 инъекций полиоксидония два раза в неделю по 6 мг в течение 5 недель). Эффективность оценивали сразу после курса терапии полиоксидонием и через месяц после завершения курса. Купирование симптомов интоксикации отмечено у 78,6% (в контрольной группе – 65%), конверсия мазка мокроты достигнута у 75% (в контроле – 55%), значительное рассасывание инфильтрации легочной ткани и уменьшение каверны – у 76,6% (в контроле – 45%).

О.Г. Резникова (2017) обследовала 33 больных туберкулезом, получавших наряду с химиотерапией полиоксидоний (10 инъекций по 6 мг два раза в неделю в течение 5 недель), и 20 здоровых доноров. Эффективность лечения оценивали сразу после курса полиоксидония и через месяц после его завершения. Отмечено достоверное увеличение количества Т-РОК от $43,2 \pm 1,4\%$ до $54,2 \pm 1,2\%$ и РБТ-ФГА – с $46,8 \pm 2,0$ до $66,4 \pm 1,4\%$, уменьшение В-РОК с $17,6 \pm 0,6$ до $14,3 \pm 0,5\%$, снижение IgA, IgM, IgA. Улучшения в показателях иммунного статуса сопровождались положительной динамикой клинико-рентгенологических данных: уменьшением симптомов интоксикации и бронхопульмонального синдрома, улучшением показателей гемограммы, ускорением конверсии мазка мокроты.

М.В. Черешнева, Ю.И. Шилов, Л.А. Платова исследовали иммуномодулирующие эффекты полиоксидония у больных с увеитами (2004). В исследование включено 40 пациентов с увеитами туберкулезной (20 чел.) и неясной этиологии (20 чел.) и 20 здоровых лиц (контрольная группа). Полиоксидоний вводили по 6 мг в/м 2 дня подряд, затем через день, на курс 5 инъекций. Отмечено существенное улучшение иммунологических и клинических показателей после применения полиоксидония: полное исчезновение признаков воспаления имело место на 5 глазах из 11, наличие остаточных явлений – на 6 глазах. У больных (12 глаз), получавших только противотуберкулезную терапию, полное исчезновение признаков достигнуто только на 1 глазу, остаточные признаки воспаления – на 8, незначительное улучшение – на 2, отсутствие положительной динамики – на 1 глазу.

Ф.К. Асмолов и Я.В. Беседа (2007) изучили клиническую и иммунологическую эффективность полиоксидония у больных туберкулезом и бронхиальной астмой. 12 пациентов с приступами удушья днем и ночью, с симптомами интоксикации; 7 чел. получали стандартную противотуберкулезную и бронходилатационную терапию в сочетании с полиоксидонием (6 мг в/м 2 раза в неделю, 10 инъекций), 5 чел. получали только стандартную противотуберкулезную и бронходилатационную терапию. У получавших полиоксидоний отмечено улучшение клинических данных (уменьшение частоты приступов удушья), более раннее рассасывание инфильтративных изменений в легких, прекращение бактериовыделения, улучшение иммунологического статуса больных по сравнению с контрольной группой. У пациентов, получавших полиоксидоний, значительное рассасывание инфильтративных изменений в легочной ткани наблюдалось в 28,6% случаев, частичное – в 71,4% против соответственно 0% и 66,7% в контрольной группе. Прекращение бактериовыделения отмечено у 85,7% получавших полиоксидоний и у 66,7% больных контрольной группы.

По мнению В.А. Стаханова и других исследователей, проведенные ими работы доказали необходимость использования полиоксидония для повышения эффективности лечения как впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом, так и с прогрессирующим течением фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. Был отработан способ его применения при туберкулезе легких в виде лиофилизата и в виде суппозитория. Полиоксидоний у пациентов с впервые выявленными и хроническими формами туберкулеза легких способствует: ускорению ликвидации интоксикации, рассасыванию воспалительных изменений, закрытию деструкции легочной ткани, прекращению бактериовыделения. Включение полиоксидония в состав комплексной терапии позволяет сократить сроки стационарного лечения туберкулезом легких.



Заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор **Евгений Иванович Шмелев** (заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», г. Москва) сделал доклад «Туберкулез и нетуберкулезный микобактериоз в сочетании с «неспецифическими» болезнями легких. Возможности иммунокорректирующей терапии».

Докладчик указал на частоту развития при туберкулезе органов дыхания **бронхообструктивного синдрома (БОС)** (в целом у 63% больных, при очаговом туберкулезе – у 52,7%, инфильтративном – у 56,6%, фиброзно-кавернозном – у 76,9%, при диссеминированном – у 88,2%; при ограниченных процессах – в 40,1% случаев, при распространенных – в 83,3% случаев). БОС является проявлением специфического процесса в 26,4% случаев, симптомом сопутствующего хронического обструктивного бронхита – в 73,6%. У 54,3% больных БОС возник при отсутствии визуальной патологии слизистой бронхов. При впервые выявленном ТБ легких БОС наблюдается в 57,4%, при продолжи-

тельности заболевания свыше четырех лет – в 80% случаев. У лиц с посттуберкулезными изменениями в легких БОС встречаются с частотой от 59,5 до 83,9%.

Туберкулез при сочетании с БОС отличается более выраженной симптоматикой, большей частотой осложнений и образованием полостей распада с бактериовыделением, более частым (в 3,4 раза) волнообразным течением и побочными реакциями на химиопрепараты (в 1,6 раза). Все инфильтративные процессы, возникающие в сочетании с БОС, имеют фазу распада с бактериовыделением, сроки прекращения которого на 1,5–2 месяца больше, чем у больных без БОС. Коррекция бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких – одно из условий успешного излечения от туберкулеза.

Нетуберкулезные **микобактериозы** обычно являются «второй» болезнью, присоединяясь к предсуществующим патологическим состояниям, входящим в «группу риска». Эта группа включает: больных туберкулезом легких и с остаточными явлениями после излечения, больных ВИЧ-инфекцией и другими иммунодефицитами, пациентов после трансплантации внутренних органов, пациентов с термическими травмами, больных пневмокониозами, ХОБЛ, бронхиальной астмой, муковисцидозом, саркоидозом, с наличием бронхоэктазий, легочного фиброза различной этиологии, больных гемобластозами, лиц, длительно получающих кортикостероидную или иную иммуносупрессивную терапию, лиц пожилого возраста.

Общими чертами туберкулеза и микобактериозов являются нарушения иммунной реактивности у заболевшего пациента.

И при туберкулезе, и при микобактериозе обязательно лечение сосуществующей патологии, при микобактериозе контроль за заболеванием, явившимся «базой» для его развития, является одним из условий успешного лечения.

И туберкулез, и микобактериоз требуют длительной терапии, которая зачастую сопровождается нежелательными побочными реакциями. При обоих заболеваниях большой клинической проблемой является лекарственная устойчивость возбудителей. Доля больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью МБТ остается на высоком уровне (2018 г. – 23,6 на 100 000 населения), для нетуберкулезных микобактерий характерна природная устойчивость к большинству антибактериальных препаратов.

Нетуберкулезные болезни легких при туберкулезе – факторы, отягощающие течение основного заболевания. ХОБЛ – наиболее частый представитель «сопутствующей» неспецифической патологии, определяющей бронхиальную обструкцию и др. патологические состояния при туберкулезе и микобактериозах. ХОБЛ – единственное заболевание в мире, смертность от которого нарастает. ХОБЛ – социально значимое заболевание, распространенность в мире – от 7,8% до 19,7%, смертность в 2020 году – 3 млн смертей ежегодно (каждая 5-я смерть в мире, в 1990 г. – каждая 12-я). В России распространенность ХОБЛ составляет 15% среди взрослого населения (А. Chuchalin, 2014). Социальное и экономическое бремя ХОБЛ непрерывно возрастает (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2021 – www.goldcopd.org).

При оценке ХОБЛ как многокомпонентного заболевания следует помнить, что легкие – иммунокомпетентный орган. Все иммунные конфликты, независимо от их первичной локализации, отражаются на состоянии респираторной системы (легочные фиброзы при иммунопатологических состояниях). Широко распространены респираторные аллергозы: бронхиальная астма, риниты и др. Практически все иммунодефицитные состояния проявляются рецидивирующей респираторной инфекцией.

Наиболее часто у больных ХОБЛ в нижних отделах дыхательного тракта обнаруживают *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*, нетуберкулезные микобактерии, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, вирусы гриппа.

При этом взаимоотношения инфекционных агентов с больным могут принимать формы колонизации и инфекции.

Колонизация – состояние равновесия популяции микроорганизмов с дефектными системами защиты хозяина (мукоцилиарный клиренс, иммунитет), обеспечивающих сдерживание роста и наращивания патогенного действия этих микроорганизмов.

Инфекция – это колонизация с клиническими признаками инфекции, т.е. нарушение равновесия между микроорганизмом и хозяином, проявляющееся значительной пролиферацией микроорганизмов, что выражается клиническими и лабораторными признаками активного воспаления.

Изменение свойств бронхиального секрета – важный фактор патогенеза ХОБЛ, бронхоэктазий. Снижение содержания неспецифических компонентов местного иммунитета (интерферон, лизоцим, лактоферин) приводит к снижению содержания в секрете IgA, что обуславливает местный иммунодефицит и облегчает колонизацию дыхательных путей микроорганизмами, играющими важную роль в патогенезе ХОБЛ. Персистирующие микроорганизмы у больных ХОБЛ являются важным элементом, поддерживающим хроническое воспаление не столько непосредственно, сколько опосредованно, через активацию основных клеток-эффекторов: нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эпителиальных и эндотелиальных клеток.

Колонизации бактерий в респираторном тракте способствуют адгезия бактерий, ослабление мукоцилиарного транспорта, повреждение целостности бронхиального эпителия, нарушения местного и системного иммунитета, факторы инвазивности микроорганизмов, курение, длительное применение ингаляционных кортикостероидов. Следует подчеркнуть, что компонентами экстрацеллюлярного матрикса, служащими адгезивными рецепторами для бактерий, являются ламинин, I и IV типы коллагена, фибронектин, т.е. важные составляющие репаративного процесса. Следовательно, репарация сопровождается колонизацией микрофлоры.

Патофизиологические компоненты ХОБЛ включают воздушные ловушки (гиперинфляция), нарушения газообмена, гиперсекрецию слизи, легочную гипертензию, а также системные проявления (обусловленные действием провоспалительных медиаторов: ФНО-альфа, ИЛ-1 β , ИЛ-6) – кахексию (потеря свободного жира), поражение скелетной мускулатуры (апоптоз, диффузная атрофия), остеопороз, депрессию, нормохромную нормоцитарную анемию, возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний (что ассоциировано с повышением С-реактивного белка).

Докладчик поделился собственным опытом лечения обструктивного синдрома у больных туберкулезом легких – 136 больных инфильтративным туберкулезом (ИТ), 170 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) и 162 пациента с посттуберкулезным пневмосклерозом (ПП). Использование современной терапии БОС у больных туберкулезом способствовало уменьшению выраженности респираторной симптоматики у больных инфильтративным туберкулезом в 8 раз, у больных ФКТ – более чем в 3 раза; у пациентов с ПП – в 10 раз. При применении ингаляционной бронхолитической терапии выраженность рентгенологической симптоматики уменьшается на 63,8% при ИТ и на 44,1% – при ФКТ. Ингаляционная бронхолитическая терапия позволяет ускорить абациллирование у больных ИТ на 16,8%, у больных ФКТ – на 14,8%. Качество жизни на фоне ингаляционной терапии у больных ИТ улучшается на 26,9%, у больных ФКТ – на 19,6%, у пациентов с ПП – на 26,1%.

Основной вывод: адекватная терапия БОС у больных туберкулезом легких существенно повышает эффективность лечения основного заболевания.

Обострения ХОБЛ – изменения естественного течения болезни, проявляющиеся усилением одышки, кашля и/или увеличением выделяемой мокроты, что выходит за пределы обычных ежедневных колебаний, характеризуется острым началом и может требовать коррекции терапии. Частота обострений влияет на прогноз летального исхода.

По опыту Центрального НИИ туберкулеза, микобактериоз способен сочетаться с различными формами туберкулеза, муковисцидозом, саркоидозом, ХОБЛ, хроническим бронхитом, бронхоэктатической болезнью, солитарными узлами в легких. Для микобактериоза характерен ряд особенностей. Он возникает чаще как «вторая» болезнь при дефектах защиты респираторной системы и может модифицировать течение основной болезни (снижение эффективности терапии, появление новых признаков, увеличение длительности обострений). Для установления диагноза микобактериоза обязательно необходимо обнаружение нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), но может наблюдаться и бессимптомное их «носительство». Даже при обнаружении НТМБ необходимо решать вопрос о целесообразности их эрадикации. Лечение микобактериоза легких следует начинать, когда доказана вредоносность носительства НТМБ. При лечении больных микобактериозом необходимо учитывать частую устойчивость НТМБ ко многим препаратам, минимальное количество антибактериальных препаратов должно быть не менее трех и лучше с учетом чувствительности флоры. При этом следует помнить о высокой частоте побочных эффектов лекарственной терапии. Продолжительность терапии микобактериоза определяется индивидуально. Следует не забывать также и об адекватной базисной терапии «основного» заболевания. Даже при излечении микобактериоза возможны рецидивы заболевания.

Основой механизма иммуномодулирующего действия азоксимера бромид является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителообразования, синтеза интерферона-альфа и интерферона-

гамма. Азоксимера бромид обладает комплексным иммуномодулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным, умеренным противовоспалительным действием.

Полиоксидоний в лечении ХОБЛ применяют в виде таблеток 12 мг 2 раза в день *per os*, курс применения составил 10 дней в комплексе со стандартной терапией.

Включение полиоксидония в комплексную терапию больных ХОБЛ приводит к более выраженному уменьшению симптомов по опроснику CAT-тест (COPD Assessment Test) – как при выписке, так и спустя 3 месяца; к менее выраженным симптомам одышки при выписке из стационара у пациентов среднетяжелой ХОБЛ (И.В. Зайкова-Хелимская, Д.Ю. Костенко. Патогенетические аспекты оптимизации терапии обострений хронической обструктивной болезни легких // Терапия. – 2020. – № 2. – С. 48–53).

Профилактический эффект полиоксидония доказан для лиц пожилого и старческого возраста, страдающих частыми сезонными вирусными: предсезонное введение полиоксидония (в виде суппозиторий) привело к увеличению в 2 раза длительности ремиссии хронических очагов инфекции, снижению частоты и длительности обострений примерно в 2 раза, к уменьшению частоты госпитализаций по поводу обострений вирусных заболеваний и к нормализации измененных показателей иммунного статуса (Лусс Л.В., Мартынов-Радужинский А.А. Роль и место иммуномодулирующей терапии в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, протекающих на фоне вторичной иммунной недостаточности // Медицинский совет. – 2013. – № 11. – С. 78–80).

По мнению докладчика, применение полиоксидония у больных микобактериозом позволит повысить эффективность лечения как микобактериоза, так и сосуществующей болезни (ХОБЛ, хр. бронхит и др.), сократить длительность антибактериальной терапии, снизить риски побочных эффектов антибактериальной терапии. Предложена программа исследований по оценке эффективности полиоксидония при микобактериозе, развившемся у больных ХОБЛ, хроническим бронхитом, бронхоэктазиями.



В докладе кандидата медицинских наук **Дмитрия Юрьевича Рузанова** (директор Республиканского научно-практического центра медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь.) «COVID-19 и ТБ-2020: бесценный урок?!» были представлены актуальные материалы по прогностической эпидемиологии туберкулеза и COVID-19, по клиническим аспектам этой коинфекции, балансу провоспалительных и противовоспалительных звеньев защиты организма человека, по инфекционному контролю (индивидуальные средства защиты, инженерный уровень контроля) и обратной вакцинологии.

По данным ВОЗ, от туберкулеза в 2018 году умерло 1,5 млн человек (включая 251 тыс. случаев коинфекции ВИЧ/туберкулез), а от новой инфекции COVID-19 на январь 2021 года – 1,86 млн. По данным Всемирного отчета по туберкулезу за 2020 год (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020>), с 2000 года глобальными усилиями по борьбе с туберкулезом спасено 63 млн жизней, в 2019 году туберкулезом заболело 10 млн человек и умерло 1,4 млн, 465 тыс. человек заболело туберкулезом с лекарственно-устойчивыми МБТ.

По влиянию на туберкулез и легочные инфекции эпидемических и пандемических вирусных инфекций принят консенсус Всемирной ассоциации инфекционных заболеваний и иммунологических расстройств (WAIID), Глобальной группы по туберкулезу (GTN) и членов исследовательской группы Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний по микобактериальным инфекциям (ESGMYC). Прогнозировалось повышение смертности от туберкулеза в 2020 году. Снижение глобального выявления случаев туберкулеза в среднем на 25% в течение 3 месяцев (по сравнению с уровнем выявления до пандемии) приведет к прогнозируемым дополнительным 190 тыс. (56 тыс. – 406 тыс.) случаев смерти от туберкулеза, в результате чего общее число смертей от туберкулеза в 2020 году составит 1,66 (1,3–2,1) млн, что близко к глобальному уровню смертности от туберкулеза 2015 года.

M.J. Saunders и C.A. Evans (2020; Eur. Respir. J., Vol. 56: 2001348) прогнозируют как результат пандемии COVID-19 снижение выявления латентной туберкулезной инфекции, усугубление проблем инфекционного контроля, уменьшение объемов вакцинации и химиопрофилактики туберкулеза, снижение внимания к группам риска по туберкулезу и сокращение скрининговых программ активного выявления туберкулеза. Кроме того, обсуждается вероятность неблагоприятного влияния таких

факторов, как нехватка противотуберкулезных препаратов, стрессовые расстройства, коморбидное отягощение, скученность, плохая вентиляция, рост опасности трансмиссии туберкулеза в домашних очагах в условиях карантина, усугубление бедности, двойная стигма и дискриминация заболевших, стресс и депрессия как фактор иммуносупрессии, усугубление патологических зависимостей.

Аналогичная с пандемией COVID-19 ситуация возникает и при эпидемиях другой вирусной инфекции – гриппа. Установлено, что связь туберкулеза и гриппа двунаправленна: туберкулез повышает восприимчивость к гриппу и увеличивает риск осложнений, а грипп повышает восприимчивость к туберкулезной инфекции (S. Walaza и соавт., 2015, 2019).

R. Crisan-Dabija и соавт. (2020; <https://doi.org/10.1155/2020/1401053>) рассматривают известные и возможные взаимодействия между МБТ и коронавирусами. Несмотря на противоречивые имеющиеся данные, авторы определенно прогнозируют неблагоприятные последствия этого взаимодействия вследствие длительного персистирования вируса и повышения риска эндогенной реактивации туберкулезной инфекции, ее более поздней диагностики и тяжелого течения, а также развития в результате иммуносупрессии низкого IgG-ответа, снижения CD4⁺ и CD8⁺.

Эпидемиологические аспекты туберкулеза и COVID-19 рассматривают многочисленные публикации, в том числе и основанные на международных исследованиях. В статье G.B. Migliori и соавт. (Pulmonology, 2020), посвященной туберкулезу и его будущему в эру COVID-19, приведены сведения о снижении заболеваемости туберкулезом в 2020 году на 8,2% в сравнении с 2019 годом.

Иммуносупрессия, используемая при лечении COVID-19, также повышает вероятность развития туберкулеза. Глюкокортикоиды давно идентифицированы как фактор риска клинической манифестации латентной туберкулезной инфекции. Гидроксихлорохин и антиинтерлейкиновые препараты связаны с более высоким риском туберкулезной и нетуберкулезной микобактериальной инфекции, что, например, подтверждено у пациентов с ревматоидным артритом (S.K. Brode и соавт., 2015). Иммуносупрессию, связанную с COVID-19 и с применяемой терапией этого заболевания, пытаются преодолеть иммуномодулирующими средствами. В частности, полиоксидоний в настоящее время успешно применяют в Словакии у пациентов с COVID-19. Он включен в клинические рекомендации в состав комплексной терапии COVID-19 у пациентов преклонного возраста с сопутствующими заболеваниями.

Полиоксидоний одновременно с хорошей эффективностью демонстрирует высокий профиль безопасности. По результатам ранее проведенного в Словакии исследования (P. Pruzinec и соавт., 2017, <https://doi.org/10.2217/imt-2017-0116>), полиоксидоний хорошо переносился гетерогенной популяцией пациентов, в основном с хроническими рецидивирующими бактериальными или вирусными инфекциями. В этом наблюдательном исследовании безопасности, которое было проведено с особым вниманием к выявлению потенциальных неблагоприятных нефротоксических эффектов, не сообщалось о побочных эффектах со стороны почек даже у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Полиоксидоний сейчас активно изучается. На сайте ClinicalTrial.gov указано, что и в России инициирован ряд исследований по оценке эффективности и безопасности полиоксидония у пациентов с COVID-19.

Особое внимание привлекли сообщения о том, что вакцинация БЦЖ может защитить от COVID-19 (Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19. Geneva, WHO, 2020). Эта точка зрения опирается, в частности, и на исследования предыдущих лет. M.G. Netea и соавт. (2016) высказали мнение, что «неспецифические эффекты» вакцинации БЦЖ объясняются эпигенетическим и метаболическим перепрограммированием клеток врожденного иммунитета, процессом, получившим название «тренированный иммунитет». Согласно R.J. Arts и соавт. (2018) и S. Moorlag и соавт. (2019), вакцинированные БЦЖ здоровые взрослые, повторно зараженные живой вакциной против желтой лихорадки, показали улучшение противовирусного иммунитета и снижение вирусной нагрузки. По данным R. Ganguly и R.H. Waldman (1977), у мышей вакцинация БЦЖ защищает от гриппа А, снижая репликацию вируса и повреждение легких.

Murdoch Children's Research Institute (г. Мельбурн, Австралия) объявил о рандомизированном контролируемом исследовании III фазы, которое определит, повлияет ли вакцинация медицинских работников БЦЖ на инфекцию SARS-CoV-2 (<https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT04327206>).

Вакцинация взрослых БЦЖ может увеличить способность продуцировать провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1β и ИЛ-6, что приводит к неспецифической защите от неродственных патогенов, таких как *Staphylococcus aureus* или *Candida albicans* (C. Covián и соавт., 2019). По мнению некоторых авторов, вакцина БЦЖ является потенциальным кандидатом против респираторных вирусов [J.A. Soto и соавт., 2018].

Особые надежды в настоящее время возлагают на новый подход к созданию вакцин и к направленной иммунокоррекции – «обратную вакцинологию» (reverse vaccinology). Это процесс конструирования вакцин путем обнаружения вирусных антигенов посредством геномного анализа с использованием инструментов биоинформатики (B. Robson, 2020).

По мнению L. Guglielmetti и соавт. (2020), опыт реализации доказательной базы в лечении COVID-19 в практические рекомендации может быть экстраполирован на лечение туберкулеза с лекарственной устойчивостью МБТ (с определенными ограничениями). При этом отмечено, что пандемия COVID-19 накладывает ограничения на клинические испытания.

В заключение докладчик привел мнение ВОЗ о том, что политическая приверженность, стратегическое планирование, мобилизация сообщества, инновационные исследования и широкое использование существующих разработок являются ключевыми элементами в борьбе с туберкулезом или COVID-19 (<https://www.who.int/ru/news/item/14-10-2020-who-global-tb-progress-at-risk>).



Доклад «Роль иммунокоррекции в комплексном превентивном лечении туберкулеза у детей и подростков» **Анастасия Семеновна Позднякова**, д.м.н., профессор (кафедра пульмонологии и фтизиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь), начала с цитаты: «Легочная чахотка взрослых есть лишь конец той песни, которую напевали больному еще в колыбели» (Э. Беринг).

Докладчик отметила, что Беларусь входит в число 18 европейских стран с высоким бременем туберкулеза, что определяется значительным ростом и широким распространением туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) микобактерий туберкулеза. При общей заболеваемости детей туберкулезом, равной 3,7 на 100 тыс., заболеваемость детей из контакта достигает 259,0, а из контактов с больными туберкулезом с лекарственной устойчивостью МБТ – 518 на 100 тыс. Это указывает на недостаточную эффективность

традиционной химиотерапии и химиопрофилактики. С другой стороны, риск развития активного туберкулеза и заражение зависят от нескольких факторов, важнейшим из которых является иммунологический статус пациента.

Цель исследования – разработать метод превентивного лечения туберкулеза с использованием иммуномодулятора полиоксидония на основе определения основных иммунологических предикторов риска развития заболевания туберкулезом у детей и подростков.

Задачами исследования были: определение основных иммунологических предикторов риска развития заболевания туберкулезом у детей и клинко-иммунологический анализ эффективности комплексного превентивного лечения туберкулеза с использованием иммуномодулятора полиоксидония у детей с латентной туберкулезной инфекцией.

В исследование были включены: I группа ($n = 53$) – дети с туберкулезом органов дыхания, группа контроля ($n = 42$) – здоровые дети, II группа ($n = 31$) – дети с латентной туберкулезной инфекцией из очага туберкулезной инфекции (ЛТИ), получавшие в течение 2 мес. противотуберкулезные препараты (изониазид или изониазид и рифампицин) и полиоксидоний, III группа ($n = 29$), группа сравнения – дети с ЛТИ из очага туберкулезной инфекции, получавшие только противотуберкулезные препараты в течение 3–6 мес.

Установлено, что у инфицированных МБТ детей имеют место нарушения в звеньях иммунопатогенеза, ответственных за противотуберкулезную защиту. В основе иммунопатогенеза туберкулеза у детей лежит высокий синтез индукторов воспаления ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , низкие значения ИЛ-10, ИФН- γ и ИЛ-1 γ при снижении фагоцитарной активности нейтрофилов крови и дисбалансе иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов.

Режимы превентивного лечения: в основной группе – полиоксидоний 6 мг внутримышечно 2 раза в неделю 1 месяц и изониазид 10 мг/кг 1 раз в день 2 месяца; в группе сравнения – традиционная химиопрофилактика: изониазид 10 мг/кг 1 раз в день или изониазид в сочетании с рифампицином 10 мг/кг 1 раз в день 3–6 месяцев.

У пациентов, получавших противотуберкулезные препараты и полиоксидоний, наблюдали снижение в течение 2 мес. специфической сенсibilизации (проба Манту) без признаков ОРЗ и интоксикации, что позволило снизить срок превентивного лечения до 2 мес. Нарастание реакции на туберкулин у 46% детей группы сравнения после 3 мес. химиопрофилактики требовало продления сроков превентивного лечения до 6 месяцев.

Снижение фагоцитарного показателя (ФП) является неблагоприятным проявлением в иммунопатогенезе туберкулезной инфекции и может способствовать развитию заболевания у инфицированных МБТ лиц. В группе сравнения до химиопрофилактики отмечено снижение ФП с $64,1 \pm 3,1$ (до химиопрофилактики) до $48,9 \pm 3,8$ (после химиопрофилактики; $p < 0,05$). В основной группе до химиопрофилактики ФП составлял $47,9 \pm 2,7\%$, после нее – $68,4 \pm 3,6\%$.

Иммунологический эффект полиоксидония характеризовался также повышением соотношения CD4/CD8, активацией фагоцитарной активности нейтрофилов и бактерицидности.

Полиоксидоний в комплексной превентивной терапии имеет высокий клинко-иммунологический эффект за счет активации факторов противотуберкулезной иммунной защиты, снижения специфической сенсибилизации (что проявляется снижением туберкулиновой чувствительности до низкой нормергической), положительного влияния на состояние здоровья детей и подростков (через 1 мес. исчезли признаки интоксикации и не отмечалось случаев ОРЗ в течение 6 мес.). В результате оказалось возможным сокращение сроков превентивного лечения с 3–6 месяцев до 2 мес.

На основании исследования подготовлена инструкция «Комплексная химиопрофилактика туберкулеза у детей и подростков с дополнительными факторами риска заболевания туберкулезом», утвержденная Минздравом Республики Беларусь 16 апреля 2009 г., регистр. № 148-1108. Получен патент на изобретение № 12859 «Способ профилактики туберкулеза у детей с гиперергической туберкулиновой реакцией» от 17.06.2008 г.



Опыту применения азоксимера бромид у детей с туберкулезом был посвящен доклад кандидата медицинских наук **Ольги Константиновны Киселевич** (доцент кафедры фтизиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва) и кандидата медицинских наук **Игоря Васильевича Ширшова** (заведующий детским отделением реанимации и интенсивной терапии МНПЦ борьбы с туберкулезом).

Всего азоксимера бромид получили 38 детей, из них в возрасте до 1 года были 23,7% (9 чел.), 1–2 года – 47,4% (18 чел.), 3–4 года – 26,3% (10 чел.) и старше 4 лет – 2,6% (1 чел.). У 11 детей (28,9%) диагностированы ограниченные формы туберкулеза органов дыхания, у 7 (18,4%) – распространенные, у 12 (31,6%) – осложненные, у 6 (15,8%) – генерализованные, и только у 2 пациентов (5,3%) отсутствовали признаки локального туберкулезного поражения.

Комплексное обследование всех пациентов включало, помимо принятого в отечественной фтизиатрии обязательного диагностического минимума, расширенное иммунологическое обследование (проводили в лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России). Определяли популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови (CD3, CD4, CD4/CD8, CD8, CD16, CD19, CD20, HLA-DR), фагоцитарный индекс, бактерицидность и хемилюминесценцию нейтрофилов периферической крови, содержание интерферона-гамма, ИЛ-12, экспрессию CD119 (рецептор интерферона-гамма 1), содержание стимулированных CD3+/IFN γ + лимфоцитов. Было выявлено снижение доли интерферон-гамма продуцирующих клеток (у 78,9% – 30 чел.), нарушение сигнального пути рецептора (31,6% – 12 чел.), Нарушение сигнального пути – у 26,3% (10 чел.), снижение экспрессии CD119 на моноцитах – у одного пациента, снижение бактерицидности нейтрофилов – у 10,5% (4 чел.). У 50% (19 чел.) больных имелись симптомы выраженной интоксикации, у 34,2% (13 чел.) – изменения в гемограмме. У 18,4% (7 чел.) имело место прогрессирующее течение туберкулезного процесса. Таким образом, выраженные клинические проявления и/или иммунологические нарушения были основанием для проведения иммунотропной терапии.

Азоксимера бромид назначали в ректальных свечах, внутривенно либо перорально; дозу определяли из расчета 0,1–0,15 на 1 кг массы тела. Пациенты в среднем получили по 20 доз (при распространенных, осложненных процессах до 27–30 и 10–12 доз – при нелокальных, ограниченных формах).

Включение в схему лечения туберкулеза детей раннего возраста азоксимера бромид (Полиоксидония®) позволило быстрее купировать интоксикационный синдром (с 50 до 34,2%) и быстрее нормализовать показатели периферической крови (с 34,2 до 15,7%).

В качестве клинического примера представлено наблюдение ребенка, девочки 1 года 6 месяцев, из асоциальной семьи, госпитализированной в возрасте 11,5 месяца в тяжелом состоянии с выраженной интоксикацией, дефицитом веса (40%), респираторными жалобами. Рентгенологически выявлено уменьшение объема нижней доли правого легкого, интенсивное неоднородное затемнение неправильной формы с четкими контурами с участком просветления в центре; пневматизация левого легкого повышена; тень средостения смещена влево. Для верификации диагноза произведена пункция правого легкого в VI межреберье: картина творожистого некроза, гистиоциты, нейтрофильные лейкоциты, клеточные элементы типа Пирогова-Лангханса.

В течение 2,5 мес. получала противотуберкулезную терапию тремя препаратами, состояние пациентки стабилизировалось, но отсутствовала положительная клинко-рентгенологическая динамика. Пациентка была переведена в МНПЦ борьбы с туберкулезом, где был установлен основной клинический диагноз: Генерализованный туберкулез: диссеминированный туберкулез легких; двусторонний туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, осложненный бронхолегочным поражением средней и нижней долей правого легкого в фазе распада (по типу казеозной пневмонии); скрофулодерма на переднебоковой поверхности грудной клетки справа; туберкулез бронхов средней и нижней долей правого легкого с компрессией

просвета и эрозивно-язвенным эндобронхитом; МБТ (+). Сопутствующий диагноз: Хронический правосторонний гнойный средний отит. Рахит средней тяжести, подострое течение, фаза разгара. Задержка психомоторного и физического развития. Кахексия. Открытое овальное окно. Дополнительные хорды левого желудочка сердца.

Учитывая прогрессирование процесса и неэффективность лечения на предыдущем этапе продолжена противотуберкулезная терапия пятью препаратами (Н, R, Z, E, Am – в скорректированных по весу дозировках). Азоксимера бромид вводили внутривенно капельно 0,15 мг/кг ежедневно № 3, далее через день общим курсом 10 инъекций.

Через 1,5 мес. лечения: уменьшение симптомов интоксикации, улучшился аппетит, прибавила в весе 900,0 г, самостоятельно сидит; в легких хрипы исчезли, инфильтрат на коже уменьшился в размере и уплотнился. Через 3 мес. лечения – значительная положительная рентгенологическая динамика: очаги диссеминации и полостные образования в средней доле и S_6 правого легкого не выявляются; инфильтративно-ателектатическая тень в нижней и средней долях правого легкого. Через 6 мес. лечения прибавила в весе 3365 г, аускультативно – дыхание проводится по всем полям. Таким образом, использованием в схеме лечения генерализованного туберкулезного процесса у ребенка раннего возраста препарата азоксимера бромида дало возможность получения положительного результата в более короткие сроки.

Авторы подчеркнули необходимость более глубокого исследования влияния азоксимера бромида на динамику туберкулезного процесса у детей и необходимость включения его в основную схему лечения.

По завершении докладов прошло их обсуждение, и докладчики дали ответы на поступившие вопросы.

Один из первых вопросов был: каким пациентам с туберкулезом и при каких состояниях рекомендуется назначать иммуномодулирующую терапию? Ответ дал С.Е. Борисов: «Любой случай заболевания туберкулезом – это случай неадекватного иммунного ответа, поэтому подлежат иммуномодулирующей терапии практически все пациенты, а также лица с латентной инфекцией и лица из контактов. Но здесь встает вопрос, что это требует больших экономических затрат, и, кроме того, сложно осуществить иммуномодулирующую терапию в организационном плане. В первую очередь иммуномодулирующая терапия должна быть направлена на врожденный иммунитет. Ее должны получать впервые выявленные больные туберкулезом с выраженными экссудативными реакциями, где за счет воздействия на неспецифический компонент воспаления можно добиться улучшения их состояния и повысить эффективность химиотерапии в первую очередь за счет снятия неспецифической компоненты воспаления. Хронических пациентов также надо подвергать иммуномодулирующей терапии, однако сроки терапии должны быть существенно увеличены. Конечно, за 10–14-дневный курс терапии можно показать эффект, однако ситуацию это вряд ли изменит, маловероятно, что через год мы увидим существенную разницу. Клеточный состав – макрофаги, нейтрофилы – за период терапии сменится несколько раз, поэтому для достижения существенного улучшения необходимо по крайней мере 2–3 месяца иммуномодулирующей терапии».

В завершении дискуссии С.Е. Борисов поблагодарил всех докладчиков за чрезвычайно интересные доклады. Со стороны Е.И. Шмелева поступило предложение раз в год проводить подобные мероприятия, где можно было бы в рамках коротких выступлений делиться новым опытом по иммуномодулирующей терапии. Б.В. Пинегин отметил, что совещание, обмен опытом – это основа развития науки. Очень важно, что сегодня был сделан акцент на полиоксидонии и не только на его клинических эффектах, хотя они, безусловно, являются самыми важными для врача, но и на чем они основаны – на механизме действия препарата. Знание механизмов действия препарата позволит в будущем заложить прочный фундамент для перехода к персонализированной терапии.

С.Е. Борисов