

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

С. Н. Демидик, С. Б. Вольф

**ИММУНОКОРРЕКЦИЯ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ**

Монография

Гродно
ГрГМУ
2016

УДК 616.24-002.5-085.373

ББК 55.42

Д 30

Рекомендовано Редакционно-издательским советом ГрГМУ
(протокол № 3 от 23.02.2016 г.).

Авторы: ассист. каф. фтизиопульмонологии ГрГМУ, канд. мед. наук
С. Н. Демидик;
проректор по научной работе ГрГМУ, д-р мед. наук,
доц. С. Б. Вольф.

Рецензенты: проф. каф. фтизиопульмонологии ГрГМУ, д-р мед. наук,
проф. И. С. Гельберг;
гл. врач УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая
больница», канд. мед. наук Е. Н. Кроткова.

Демидик, С. Н.

Д30 Иммунокоррекция в комплексном лечении туберкулеза легких : монография
/ С. Н. Демидик, С. Б. Вольф. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – 144 с.
ISBN 978-985-558-733-1.

В монографии обобщены современные данные об особенностях иммунного ответа при туберкулезной инфекции, а также роли цитокинов в иммунопатогенезе туберкулеза. Представлены результаты собственных исследований по использованию индуктора интерферона в комплексной терапии пациентов с распространенными формами туберкулеза легких. Показано, что IFN-γ-индуцирующая активность меглюмина акридонацетата зависит от исходного содержания IFN-γ. Приведенные данные могут быть использованы для индивидуализированного назначения индуктора интерферона в комплексной терапии распространенного лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза легких с целью повышения клинической и экономической эффективности.

Рекомендуется для врачей фтизиатров и врачей других специальностей, научных работников, а также для студентов медицинских факультетов.

УДК 616.24-002.5-085.373
ББК 55.42

ISBN 978-985-558-733-1

© Демидик С. Н., Вольф С. Б., 2016
© ГрГМУ, 2016

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ.....	3
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1 ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ. РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ТУБЕРКУЛЕЗА. ОБЗОР ОСНОВНЫХ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ.....	7
1.1 Основные клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза в современный период.....	7
1.2 Особенности иммунного ответа при туберкулезной инфекции. Роль цитокинов в иммунопатогенезе туберкулеза.....	9
1.3 Иммунотропные препараты в комплексной терапии туберкулеза.....	15
ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
2.1 Характеристика материала и методов, использованных в экспериментальной части исследования.....	29
2.2 Характеристика материала и методов, использованных в клинической части исследования.....	35
2.2.1 Общая характеристика обследованных пациентов.....	35
2.2.2 Характеристика пациентов, а также методов, применяемых для оценки влияния распространенности туберкулезного процесса в легких и лекарственной устойчивости МБТ на иммунологические показатели крови.....	40
2.2.3 Характеристика пациентов, а также методов, применяемых для оценки влияния меглюмина акридоната на течение туберкулеза и эффективность лечения в условиях комплексной терапии	41
2.3 Методы статистического анализа материала	47
ГЛАВА 3 ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ	48
3.1 Сравнительная оценка показателей клеточного иммунитета и фагоцитоза у пациентов с распространенными и ограниченными формами туберкулеза легких.....	48
3.2 Оценка роли цитокинов в механизме специфического иммунитета при туберкулезе легких	51
3.3 Сравнительная оценка гематологических показателей и показателей адаптационных реакций организма у пациентов с туберкулезом легких.....	53

3.4 Сравнительная оценка показателей иммунитета и гемограммы у пациентов с распространенными формами лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза	56
ГЛАВА 4 ВЛИЯНИЕ МЕГЛЮМИНА АКРИДОНАЦЕТАТА НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА	62
4.1 Влияние меглюмина акридонацетата на течение экспериментального лекарственно-устойчивого туберкулеза	62
4.2 Влияние меглюмина акридонацетата на течение экспериментального лекарственно-чувствительного туберкулеза	75
ГЛАВА 5 ВЛИЯНИЕ МЕГЛЮМИНА АКРИДОНАЦЕТАТА НА ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ.....	80
5.1 Динамика содержания сывороточного IFN- γ , IL-4 и клинической эффективности на фоне химиотерапии с применением двух терапевтических доз меглюмина акридонацетата у пациентов с распространенными формами туберкулеза легких.....	80
5.2 ROC-анализ. Определение точки разделения исходного уровня сывороточного IFN- γ	84
5.3 Динамика содержания IFN- γ и IL-4 в сыворотке крови в группах пациентов с распространенным лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом при разной исходной концентрации IFN- γ	86
5.4 Динамика гематологических и иммунологических показателей у пациентов с распространенными формами туберкулеза при разной исходной концентрации IFN- γ	89
5.5 Динамика типов адаптационных реакций организма у пациентов с распространенными формами туберкулеза при разной исходной концентрации IFN- γ	94
5.6 Оценка клинической эффективности терапии у пациентов с распространенными формами туберкулеза	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	105
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	107

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

абс.	абсолютное число
АР	адаптационные реакции
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ГПИ	гематологический показатель интоксикации
ГС	группа сравнения
ИЭ	индекс эффективности лечения
КОЕ	колониеобразующая единица
МБТ	микобактерия туберкулеза
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
МЛУ-ТБ	туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
ОГ	основная группа
ОГ250	основная группа (на фоне химиотерапии назначен меглюмина акридонацетат в суточной дозе 250 мг)
ОГ500	основная группа (на фоне химиотерапии назначен меглюмина акридонацетат в суточной дозе 500 мг)
ОФ	ограниченные формы (распространенность туберкулезного воспаления в легких: до 2-х сегментов)
пМф	перитонеальные макрофаги
ПТЛС	противотуберкулезные лекарственные средства
РА	реакция активации
РАН	неполноценная реакция активации
РП	реакция переактивации
РС	реакция «стресс»
РТ	реакция тренировки
РТН	неполноценная реакция тренировки
РФ	распространенные формы (распространенность туберкулезного воспаления в легких: 3 и более сегментов)
ТБ	туберкулез
ФИ	фагоцитарный индекс
ФЧ	фагоцитарное число
CD	кластер дифференцировки
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	иммунорегуляторный индекс
IFN	интерферон
IFN- γ	интерферон-гамма
Ig	иммуноглобулин
IL	интерлейкин
Th1	Т-хелперы 1-го типа
Th2	Т-хелперы 2-го типа
TNF- α	фактор некроза опухоли α

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез назван экспертами ВОЗ «медико-социальной проблемой человечества» в силу его глобального распространения и социально-экономической значимости. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в медицинской профилактике, диагностике и лечении, туберкулез по-прежнему остается ведущей причиной смерти в структуре летальности от инфекционных заболеваний.

Актуальная проблема современной фтизиатрии – низкая эффективность лечения. Противотуберкулезная терапия является длительной, многокомпонентной, сопряжена с риском формирования нежелательных явлений у пациентов. Значительно снижает эффективность химиотерапии рост штаммов МБТ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным лекарственным средствам. Течение и исход болезни напрямую зависят от особенностей иммунного ответа конкретного пациента. Иммунный дисбаланс выявляется у 98% пациентов, формируя клинкоморфологическую характеристику заболевания. Контролируют инфекционный процесс иммунокомпетентные клетки и продуцируемые ими цитокины. При этом вирулентные штаммы МБТ способны прямо и/или опосредованно, через стимуляцию продукции цитокинов, подавлять функции Т-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток, усугубляя иммунную недостаточность, детерминируя развитие распространенных и остропротекающих форм заболевания. Воздействие различных неблагоприятных факторов приводит к недостаточной эффективности противотуберкулезной терапии, формированию неблагоприятной эпидемической обстановки по туберкулезу, росту экономических и социальных затрат.

Повышение эффективности противотуберкулезной терапии требует комплексного подхода, включающего воздействие на звенья патогенеза с учетом особенностей возбудителя заболевания и факторов пациента. Особое место в патогенетическом лечении туберкулеза занимают иммуотропные препараты, перспективной группой которых являются индукторы интерферонов. В связи с этим актуальным является разработка и обоснование (на основе данных экспериментального и клинического исследования) метода индивидуализированной иммунокоррекции индуктором интерферона с оценкой влияния комплексной терапии на течение туберкулеза и клиническую эффективность.

Глава 1

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ. РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ТУБЕРКУЛЕЗА. ОБЗОР ОСНОВНЫХ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

1.1 Основные клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза в современный период

Туберкулез является социально-значимой инфекцией, представляя собой проблему не только национального, но и мирового значения [159 С. 12, 174 С. 11, 240]. Ежегодно в мире выявляется около 10 млн новых случаев туберкулеза и примерно 1,1 млн человек умирают от этого инфекционного заболевания. По данным ВОЗ, туберкулез – вторая по значимости причина смерти людей в мире среди инфекционных болезней, уступающая лишь ВИЧ/СПИД. Около 10% заболевших и умерших от туберкулеза приходится на Европейский регион, где в 2012 году выявлено около 353 000 новых случаев данного заболевания [122 С. 7–8, 159 С. 12, 195].

В Республике Беларусь в последние десятилетия туберкулез продолжает оставаться распространенным заболеванием, наносящим значительный ущерб здоровью населения и экономике страны. В период с 1991 по 2005 г. был зарегистрирован рост основных эпидемиологических показателей: заболеваемости – на 65,4% (с 30,9 до 51,1 на 100 тыс. населения) и смертности – в 2,8 раза (с 4,3 до 12,1 на 100 тыс. населения). С 2005 по 2014 г. наблюдается положительная динамика эпидемиологической ситуации по туберкулезу. Отмечено снижение как показателя заболеваемости туберкулезом – на 33,9% (с 51,1 до 33,8 на 100 тыс. населения), так и уровня смертности – в 2,6 раза (с 12,1 до 4,7 на 100 тыс. населения) [104, 122 С. 7–8, 130, 260].

Актуальность проблемы туберкулеза сегодня возрастает в связи с формированием штаммов МБТ, резистентных к противотуберкулезным препаратам первой и второй линии.

В настоящее время МЛУ МБТ – глобальная проблема здравоохранения [122 С. 7–8, 205 С. 18, С. 68–76, 199, 260, 271]. По данным ВОЗ, в Европейском регионе в 2012 г. общее число пациентов с МЛУ-ТБ составило 76 400 [195]. В Республике Беларусь отмечается неблагоприятная ситуация, связанная с высоким распространением туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ к противотуберкулезным лекарственным средствам. По данным надзора, показатель МЛУ МБТ среди новых случаев составил 32,7%, у ранее леченых пациентов – 76,6%. Среди вновь выявленных пациентов показатель ШЛУ (широкая лекарственная устойчивость) МБТ составил 1,7%, а среди ранее леченых – 16,5% [122 С. 8, 260].

Одной из главных проблем современной фтизиатрии остается низкая эффективность терапии [41, 52, 71, 74, 110, 140, 154, 151, 155, 191, 257, 258, 0, 262, 264, 265]. Развитие же множественной лекарственной устойчивости микобактерий к противотуберкулезным лекарственным средствам значительно сужает возможности этиотропной терапии, снижая ее эффективность [131, 155, 174 С. 11–13, 195, 205 С. 98–101, 216, 260, 264]. Так, по данным национального регистра «Туберкулез», через 6 месяцев лечения МЛУ-ТБ абациллирование достигается лишь у 62,8–69,8%, через 24 месяца по результатам когортного анализа «успешное лечение» отмечено у 49,3–54,1% пациентов [260].

Таким образом, эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Республике Беларусь остается достаточно напряженной. Несмотря на проводимые мероприятия по повышению эффективности диагностики, лечения, предупреждению распространения туберкулезной инфекции и достигнутое снижение заболеваемости и смертности, по-прежнему сохраняется рост распространенных и остро прогрессирующих форм туберкулеза с бактериовыделением, отмечен высокий уровень заболеваемости МЛУ-ТБ.

Отмеченные выше проблемы современной фтизиатрии сужают возможности химиотерапии, снижают ее эффективность. Их решение требует совершенствования терапии туберкулеза с использованием комплексного подхода.

1.2 Особенности иммунного ответа при туберкулезной инфекции. Роль цитокинов в иммунопатогенезе туберкулеза

По оценкам специалистов, около трети населения земного шара инфицированы *Mycobacterium tuberculosis*. Исход инфицирования может значительно разниться, варьируя от полной элиминации патогена или установления латентной инфекции, не сопровождающейся клиническими проявлениями заболевания, до диссеминации микобактерий и формирования развернутой клинической картины туберкулеза легких [145]. Определяющим фактором в развитии того или иного исхода при инфицировании МБТ являются особенности иммунореактивности организма хозяина и его способность к развитию полноценного протективного иммунного ответа. В то же время характер активации антигенпрезентирующих клеток, тип иммунного ответа и спектр продуцируемых цитокинов определяется биологическими характеристиками антигена – дозой и способом введения [17, 94, 232, 268, 344, 348, 356, 358].

Первой линией клеточной защиты, выполняющей иммунологический надзор и быструю элиминацию возбудителя, являются нейтрофилы, способные к быстрой миграции в очаг инфекции/воспаление, фагоцитозу бактерий и дегрануляции. Роль нейтрофилов зависит от стадии инфекционного процесса и от способности организма хозяина контролировать воспалительный ответ. Так, на начальной стадии туберкулезной инфекции нейтрофилы участвуют в протективном иммунном ответе: обеспечивают антибактериальную активность и переносят МБТ из периферических тканей в лимфоузлы, стимулируя инициацию Т-клеточного ответа. Дендритные клетки, получившие антиген от нейтрофилов (в результате фагоцитоза инфицированных МБТ нейтрофилов), более эффективно мигрируют в лимфатический узел и активируют в нем Т-клеточный иммунитет. На поздних стадиях туберкулезного процесса влияние нейтрофилов зависит от способности макроорганизма контролировать воспалительную реакцию: так, при их скоплении и гиперпродукции воспалительных факторов превалирует повреждающий эффект [49, 76, 145, 150, 170, 189, 331, 342, 341].

Согласно современным представлениям, протективный противотуберкулезный иммунный ответ в значительной мере зависит от активности моноклеарных фагоцитов (альвеолярных макрофагов, моноцитов) и Т-лимфоцитов [329, 357, 359, 366]. Клетки моноцитарно-макрофагального ряда, которым принадлежит одна из ключевых ролей в формировании противотуберкулезного иммунитета, отличаются функциональной гетерогенностью. Существует два типа макрофагов: классически- и альтернативно-активированные. Классически-активированные макрофаги (Мф-1) продуцируют нитроксид и провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 и т.д.), являющиеся ключевыми факторами формирования Th-1 клеточного ответа [330, 332, 336, 352, 370]. Вырабатываемый Мф-1 IL-23, в свою очередь, стимулирует Т-клетки к синтезу гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора, необходимого для генерации Мф-1 и восстанавливающего соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов [47, 141, 142, 222 С. 50, 230, 313, 323, 347]. Альтернативно-активированные макрофаги (Мф-2) продуцируют цитокины с противовоспалительной активностью (IL-4, IL-10 и IL-13), определяя Th-2 гуморальный тип иммунного ответа [308, 339, 371].

Иммунный ответ организма после попадания микобактерий туберкулеза в фагосому альвеолярного макрофага во многом определяется эффективностью (завершенностью) фагоцитоза [109, 227, 291, 349]. Важным механизмом бактерицидной функции макрофагов является кислородный взрыв, при котором образуется большое количество активных радикалов кислорода и реактивных промежуточных звеньев азота (в частности NO), оказывающих повреждающее действие на МБТ. Интенсивность и выраженность реакций перекисного окисления липидов строго контролируется возможностями антиоксидантной защиты [2, 42, 89, 107, 230, 280, 343, 345].

При преодолении МБТ факторов естественной резистентности и накоплении достаточного количества бактериальных антигенов развивается адаптивный иммунный ответ, связанный с размножением лимфоцитов и их дифференцировкой в эффекторные клетки [362]. Для полноценной активации клеток иммунной системы необходимы ко-стимуляторные сигналы, в том числе продукция цитокинов, прежде всего IL-1, 2, 4, 6 и 12, IFN- γ

и TNF- α [101, 115 С. 9–29, 289, 312, 314, 315, 364]. При этом вирулентные штаммы МБТ способны прямо и/или опосредованно, через стимуляцию продукции цитокинов, подавлять функции Т-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток, усугубляя иммунную недостаточность, детерминируя неблагоприятный прогрессирующий характер туберкулезной инфекции [275, 282].

Иммунный ответ при туберкулезной инфекции связан с одним из вариантов активации лимфоцитов с преимущественным участием Т-хелперов 1-го или 2-го типов, которые различаются по продуцируемым цитокинам, роли в стимуляции развития иммунитета по клеточному или гуморальному типам [46, 48, 50, 84, 277, 290, 301, 360].

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 с последующей IFN- γ -зависимой активацией макрофагов и NK-клеток [279, 309, 311, 350].

Однако данные о диагностическом и прогностическом значении уровня IFN- γ в развитии туберкулезного процесса неоднозначны [286, 300, 304, 306, 335, 372].

IFN- γ играет ведущую роль в генезе гранулемы, индуцированной туберкулезным антигеном, в ткани легкого посредством экспрессии адгезивных молекул и хемокинов, необходимых для рекрутирования моноцитов/макрофагов в очаг воспаления [281, 283]. IFN- γ стимулирует экспрессию генов HLA-II типа и Fc-рецепторов, активацию моноцитов, естественных киллеров и регуляцию синтеза иммуноглобулинов. Активация макрофагов под действием IFN- γ способствует индукции их бактерицидных свойств и синтезу провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1), что ведет к гибели МБТ [202, 203, 310, 318, 324, 339, 367, 369]. В то же время изменение концентрации IFN- γ в сыворотке крови отражает динамику туберкулезного процесса: снижение уровня в 1,5–2 раза на фоне терапии у пациентов указывает на переход процесса в фазу уплотнения [183]. Дефекты в системе IFN- γ повышают риск манифестации туберкулезного процесса, способствуют диссеминации МБТ и прогрессированию заболевания, ухудшают его клиническое течение и прогноз [276, 269, 296, 297,

298, 302, 303, 333, 350, 374]. С одной стороны, IFN- γ – один из основных противовоспалительных цитокинов Th1-ответа, играющий протективную роль в заболевании туберкулезом, степени гематогенной диссеминации и рецидивировании инфекции. Вместе с тем, высокий уровень спонтанной и индуцированной продукции IFN- γ характеризуется протективным эффектом и предопределяет более благоприятный исход туберкулезного процесса [5, 7, 87]. Снижение уровня продукции и рецепции IFN- γ у пациентов с туберкулезом легких приводит к туберкулиновой анергии, снижению цитотоксического потенциала специфических, антителозависимых и натуральных киллеров, торможению активации макрофагов, дисбалансу цитокинов, дисрегуляции апоптоза лимфоидных и фагоцитирующих клеток, выраженным нарушениям Т-клеточного звена иммунитета [81, 88, 197, 325, 337, 338]. При этом количественная и функциональная недостаточность Th1-лимфоцитов ведет к неконтролируемому росту МБТ и тяжелому течению туберкулезной инфекции.

При дифференцировке наивных лимфоцитов с образованием Т-хелперов 2-го типа происходит подавление активности гена IFN- γ с активацией гена интерлейкина-4, что стимулирует гуморальное звено иммунитета, в целом не протективное по отношению к туберкулезу. Повышенная продукция CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитами иммуносупрессивного цитокина IL-4 рассматривается как механизм отсутствия защиты от инфекции, приводящий к некрозу ткани [235, 248, 281, 368, 373].

Развитие туберкулеза легких практически всегда сопровождается явлениями дисфункции со стороны иммунной системы, характер которых зависит также от распространенности, тяжести и длительности течения туберкулезного процесса [13, 246]. Так, при распространенных формах туберкулеза с экссудативно-некротическим характером воспаления с деструкцией легочной ткани, диссеминированных формах туберкулеза установлено снижение содержания и функциональной активности зрелых Т-лимфоцитов, снижение соотношения CD4⁺/CD8⁺ на фоне увеличения содержания CD16⁺ [123, 124]. Показано, что у пациентов с выраженными инфильтративными изменениями в легких наряду со снижением CD4⁺-лимфоцитов отмечено повышение содержания CD8⁺-лимфоцитов [221]. Между тем при казеозной пнев-

монии и диссеминированном туберкулезе отмечен выраженный количественный дефицит $CD8^+$ -лимфоцитов в периферической крови. Тяжелое течение туберкулеза сопровождалось угнетением бласттрансформации лимфоцитов и снижением фагоцитарной активности моноцитов [91, 138, 144, 153, 169, 181, 187, 250]. Наиболее глубокие нарушения иммунного ответа на МБТ наблюдаются у пациентов с остро прогрессирующим туберкулезом легких (ОПТЛ). При ОПТЛ наблюдаются явления метаболической декомпенсации. Перманентное раздражение фагоцитирующих клеток приводит к истощению их функциональных резервов и ответ фагоцитов на встречу с МБТ оказывается сниженным [105 С. 60–62, 108, 153, 198, 217, 218, 254].

Ограниченный туберкулезный процесс, сопровождающийся продуктивным характером воспаления, благоприятной динамикой, напротив, протекает с активацией клеточного иммунитета с высоким пролиферативным ответом на специфический раздражитель, сочетается с нормальным количеством $CD3^+$ - $CD4^+$ -клеток и увеличением соотношения $CD4^+/CD8^+$ при сохраненной функциональной активности Т-лимфоцитов и их адекватной реакцией на туберкулин [231].

Рядом авторов показано, что $\gamma\delta$ -Т-клетки, определяющие первоначальную защиту от туберкулезной инфекции, до привлечения в зону воспаления $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов в значительном количестве (25–30%) определяются у пациентов с ограниченным туберкулезом и полностью отсутствуют у пациентов с тяжелыми формами туберкулеза [188, 236, 237, 334].

У пациентов с тяжелыми формами туберкулеза выявлен низкий уровень продукции IL-2, IFN- γ и TNF- α на специфическую стимуляцию и наблюдалось значительное уменьшение содержания сывороточного IFN- γ при неуклонном прогрессировании туберкулезного процесса. Установлено, что у пациентов с инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом отмечается угнетение продукции IFN- γ на посттранскрипционном уровне в сочетании с активацией Th2-ответа, что неблагоприятно сказывается на течении туберкулезного процесса [81, 198, 247, 253]. При ограниченном туберкулезном процессе и благоприятном течении лимфоциты инфицированных частей легкого продуцируют высокий уровень IFN- γ [123, 124, 202].

Отмечено, что способность $CD4^+$ -лимфоцитов к продукции IFN- γ зависит от степени их дифференцировки. При туберкулезной инфекции способность к продукции IFN- γ возрастает на ранних стадиях дифференцировки эффекторных лимфоцитов (на стадии перехода лимфоцитов $CD27^+$ в лимфоциты $CD27^-$) и теряется на поздних (на стадии потери экспрессии молекул $CD28$) [175]. Результаты исследований ряда авторов свидетельствуют о том, что в основе низкой эффективности Т-клеточного иммунитета при туберкулезе, особенно при его тяжелых формах, может лежать не недостаточность иммунного ответа, а чрезмерная дифференцировка, вызываемая длительной стимуляцией Т-клеток антигеном и приводящая к нарушению функциональной активности клеток и снижению их протективного потенциала. Таким образом, образование высоко- и терминально-дифференцированных эффекторных лимфоцитов, наблюдаемое при тяжелой и длительно текущей туберкулезной инфекции, сопровождается потерей способности Т-лимфоцитов продуцировать IFN- γ .

В случае тяжелого течения туберкулеза может иметь место резкое подавление как клеточного, так и гуморального иммунитета. Синтез иммуноглобулинов G, M и A повышается лишь у половины пациентов. Прослеживается связь продукции противотуберкулезных антител (ПТАТ) с течением заболевания. Так, по мере утяжеления и давности туберкулеза достоверно повышается уровень ПТАТ, в то же время при благоприятной динамике количество их повышается к концу второго месяца терапии, а появление их в крови может указывать на частичное восстановление реактивности организма [47, 170, 212]. Напротив, при ограниченном характере туберкулезного воспаления показатели гуморального звена иммунитета и фагоцитарной активности сохраняются в пределах нормы [68, 124, 164, 251].

Таким образом, микобактериальная инфекция контролируется различными факторами, формирующими естественный и адаптивный иммунитет, в котором существенная роль принадлежит макрофагам и Th1-лимфоцитам, взаимно активирующимися цитокинами и микобактериальным антигеном. Цитокины играют значительную роль в защите организма от туберкулезной инфекции. Их свойствами являются: отсутствие тканевой специфичности, паракриновая активность, а также плеiotропность, избыточ-

ность и взаимозаменяемость биологического действия [117, 118, 135, 146, 173, 201, 202, 204, 203, 229, 299, 307, 326].

Естественный иммунитет, обеспечиваемый макрофагами и естественными киллерами, формируют IL-1, IL-4 и TNF- α [273]. С развитием специфического клеточного иммунитета, в реализации которого участвуют CD4⁺ и CD8⁺ лимфоциты, ключевая роль отводится IFN- γ , который способствует появлению цитотоксических Т-лимфоцитов, активированных макрофагов и NK-клеток (натуральные киллеры), отвечающих за вне- и внутриклеточный киллинг и элиминацию МБТ. IFN- γ в свою очередь находится под контролем цитокинов, усиливающих (IL-12, IL-18) или ингибирующих (IL-4, IL-10) его экспрессию [317, 321, 322]. В этот колеблющийся баланс между стимуляцией и ингибированием протективного иммунитета вмешиваются микобактерии, вызывая распространение инфекции в организме.

Таким образом, представленные литературные данные свидетельствуют о негативном влиянии туберкулезной инфекции на показатели иммунитета, а, следовательно, на течение и прогноз заболевания. Кроме того, до настоящего времени некоторые аспекты этой проблемы остаются неясными, неоднозначными или недостаточно изученными. Наличие иммунодефицита с дисбалансом цитокинов при туберкулезе – необходимая предпосылка применения иммунокорригирующих препаратов в терапии у пациентов данной категории.

1.3 Иммуотропные препараты в комплексной терапии туберкулеза

Основным методом лечения туберкулеза является этиотропная терапия с применением противотуберкулезных препаратов, направленная на уничтожение и подавление размножения МБТ в организме пациента [22, 30, 51 С. 38–49, С. 57–74, 111, 122 С. 30–35, 133, 152, 162, 206, 239].

Туберкулез является классическим примером иммунного воспаления, при котором иммунный дисбаланс выявляется у 98% пациентов, формируя клинико-морфологическую характеристику заболевания [164].

В патогенетической терапии туберкулеза с проявлениями иммунного дисбаланса велико значение иммуотропных препара-

тов. Включение их в комплексную терапию нормализует нарушения в системе иммунитета, способствует более быстрой регрессии туберкулезного процесса, ускоряет ликвидацию интоксикационного синдрома, минимизирует инфильтративные изменения, что приводит к закрытию деструкции легочной ткани [44, 45, 121, 137, 143, 163, 178, 177, 180, 185, 200, 213, 241, 0, 274, 327].

Накоплен опыт применения полиоксидония, обладающего иммуномодулирующим действием и выраженной детоксикационной активностью, способностью повышать устойчивость клеток к цитотоксическому действию лекарственных препаратов [11, 40, 80, 95, 126, 158, 182, 225]. Повышение эффективности специфической терапии пациентов с деструктивным туберкулезом легких на фоне нормализации иммунологических показателей в сочетании с туберкулезным поражением бронхиального дерева отмечено и при ингаляционном введении полиоксидония [222 С. 52].

Получены данные об использовании в комплексной терапии пациентов с деструктивным лекарственно-устойчивым туберкулезом препарата тубосан с иммуномодулирующей и антибактериальной активностью на основе субстанции метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразида. Использование препарата в течение 2–5 месяцев на фоне химиотерапии привело к повышению общего количества Т-клеток и улучшению показателей фагоцитоза. У пациентов отмечены ускорение купирования интоксикационного синдрома, значительная клинико-рентгенологическая инволюция процесса с перспективой клинического излечения туберкулеза 75% [119].

Не случайно под пристальным вниманием исследователей находятся рекомбинантные интерлейкины (rIL), позволяющие селективно воздействовать на конкретные субпопуляции лимфоидных клеток для целенаправленной коррекции их функций [9, 10, 97, 98, 116, 284, 305].

Ронколейкин (rIL-2 человека) применяется в терапии деструктивного туберкулеза легких при наличии выраженного экссудативного компонента воспаления, а также в случае прогрессирующего течения фиброзно-кавернозного туберкулеза при выраженном снижении клеточного иммунитета. Препарат обеспечивает (в 2,6 раза чаще) купирование симптомов интоксикации, абациллирование и закрытие полостей распада

(в 1,8 раза чаще). У пациентов с прогрессированием фиброзно-кавернозного туберкулеза отмечается относительная стабилизация процесса с уменьшением числа послеоперационных осложнений на фоне восстановления цитокинов, репертуарных для Th-1 иммунного ответа, и, прежде всего IL-2, выполняющего протективную роль в противотуберкулезном иммунитете [15, 16, 25, 26, 40, 103, 127, 129, 134, 255].

Беталейкин (rIL-1 β) повышает функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, индуцирует дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов, усиливает IL-2-зависимую пролиферацию клеток, увеличивает антителообразование. Препарат применяется при процессах ограниченной протяженности с преобладанием продуктивного воспаления с сохранением ограниченных продуктивных фокусов и «остаточных полостей» на 4–5-м месяце специфической терапии, ускоряя закрытие полостей распада, уменьшая (на 30%) остаточные изменения [79].

В лечении туберкулеза применяются и пептидные биорегуляторы, к которым относится бестим, усиливающий продукцию IL-2 и экспрессию его рецептора лимфоцитами, стимулируя Т-клеточное звено иммунитета, активируя макрофаги и естественные киллерные клетки. Иммуномодулирующее действие препарата, усиливающего антигенспецифический иммунный ответ с преимущественной активацией клеток Th1-типа, показано на модели экспериментального генерализованного туберкулеза. Бестим модулирует генерацию супероксидных радикалов макрофагами, повышает НСТ-активность при остро прогрессирующей инфекции. Отмечен активирующий эффект препарата на содержание внеклеточной 5-нуклеодазы и на адгезивную активность макрофагов. У пациентов с туберкулезом бестим снижает интоксикационный синдром, прекращая бактериовыделение в 55,2% случаев, закрывая полости распада у 21,7% из их числа [29, 40, 77, 78, 256].

Снижение уровня продукции и рецепции IFN- γ у пациентов с туберкулезом приводит к выраженным нарушениям Т-клеточного иммунитета, снижению цитотоксического потенциала специфических, антителозависимых и натуральных киллеров, торможению активации макрофагов, дисбалансу цито-

кинов, дисрегуляции апоптоза лимфоидных и фагоцитирующих клеток [72, 83, 88, 167, 197, 285, 287, 316, 328, 340, 346, 351, 353]. Указанные в исследовательских работах изменения в системе IFN- γ у пациентов с туберкулезом обосновывают целесообразность назначения заместительной или стимулирующей интерферонотерапии препаратами IFN- γ или его индукторами.

Сегодня в клинической практике используются как природные IFN, полученные из лейкоцитов донорской крови человека после обработки их вирусными антигенами или иными индукторами, так и рекомбинантные IFN, полученные путем микробиологического синтеза [99, 207, 270, 354]. Следует отметить, что опыт применения препаратов этой группы в терапии туберкулеза незначителен [1, 288, 320, 355].

Отмечен положительный эффект от применения лаферона (препарат рекомбинантного IFN- α -2b) в лечении пациентов с деструктивным туберкулезом с угнетением функции Th1-лимфоцитов при малоэффективной химиотерапии. Это способствовало увеличению Т-клеток и субпопуляции Т-хелперов, уменьшению уровней сывороточных иммуноглобулинов, активации кислородзависимого метаболизма циркулирующих фагоцитов. Эффективность повторного курса химиотерапии повышалась с 40 до 70%, частота абацилирования возрастала на 26,7%, темпы заживления каверн сокращались на 21,5% [21, 88].

Установлено положительное влияние рекомбинантного IFN- γ – препарата ингарон – при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе [88, 100, 105]. У пациентов наблюдалось существенное улучшение клинико-рентгенологических и лабораторных показателей и повышение общей эффективности терапии.

Однако опыт использования рекомбинантного IFN- γ во фтизиатрии крайне ограничен отсутствием данной группы препаратов в протоколах лечения, высокой стоимостью и риском развития осложнений, связанных с их применением, что обосновывает целесообразность исследований по изучению влияния индукторов интерферона на течение туберкулеза.

«Индукторы интерферонов (ИИ) представляют собой пестрое семейство высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений. Обладая теми же иммуномодулирующими свойствами, что и интерфероны, индукторы стимули-

руют пролиферацию, дифференцировку клеток костного мозга, используя механизмы естественного (врожденного) и адаптивного иммунитета» (Ф. И. Ершов). Индукторы интерферонов можно рассматривать как самостоятельный класс гетерогенных природных и синтетических соединений, способных включать систему интерферона, вызывая в клетках организма синтез собственных (эндогенных) интерферонов [69, 75, 120, 179, 249].

Изучение эффективности индукторов интерферона при разных заболеваниях и патологических состояниях определило спектр фармакологической активности этих препаратов и показало их полифункциональность, выраженное иммуномодулирующее и противовоспалительное действие [20, 35, 36, 112, 113, 192, 193, 194, 242]. Активность индукторов совпадает с активностью интерферонов, прекрасно сочетаясь не только с интерферонами, но и другими лекарственными средствами. При таком комбинированном применении наблюдается аддитивный или даже синергидный и/или потенцирующий эффект индуктора интерферона. Синтез эндогенного интерферона при использовании его индукторов сбалансирован и контролируется механизмами, надежно обеспечивающими защиту организма от избытка интерферонов. Однократное их введение обеспечивает относительно длительную циркуляцию интерферона на терапевтическом уровне, тогда как для достижения подобных концентраций при применении экзогенных интерферонов требуется многократное введение значительных доз, что удорожает интерферонотерапию, особенно при длительном применении. Как правило, при назначении индукторов интерферона не возникает серьезных побочных эффектов, требующих их отмены [75, 194].

По способности индуцировать синтез интерферона ИИ можно разделить на 3 группы: 1) высокоактивные индукторы интерферонов, 2) препараты, вызывающие синтез средних уровней IFN, 3) вещества с низкой интерферониндуцирующей активностью. Из всех известных в настоящее время индукторов интерферонов наиболее активную продукцию IFN вызывает меглюмина акридонацетат.

В зависимости от времени продукции интерферона в крови различают индукторы раннего (4–8 часов) и позднего (18–24 часа) типов.

Следует отметить, что из индукторов интерферона с основной интерферониндуцирующей активностью лишь единичные оказались пригодными для клинического применения: из низкомолекулярных синтетических препаратов это меглюмина акридоацетат и амиксин; из полимеров – полудан; из производных госсипола – кагоцел; из производных рибонуклеиновой кислоты (РНК) – ларифан и ридостин [6, 149, 242].

Во фтизиатрической практике в комплексном лечении туберкулеза нашли применение индукторы интерферона амиксин и меглюмина акридоацетат.

Амиксин (тилорон) относится к поздним индукторам эндогенного интерферона, пик его продукции происходит на 18 часов с момента введения препарата. В специальных доклинических исследованиях показано положительное влияние тилорона на течение экспериментального туберкулеза [6, 89]. Назначение амиксина пациентам с впервые выявленным деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с 3-го месяца химиотерапии увеличивает частоту адекватных типов адаптационных реакций и фагоцитарную активность лейкоцитов. На фоне приема препарата снижаются (до 10%) побочные эффекты химиотерапии, что способствует повышению эффективности лечения. При назначении амиксина (в первый месяц терапии) абациллирование мокроты и закрытие полостей распада наблюдается в 1,4 раза чаще, в 1,5 раза повышается уровень IFN- γ и бактерицидность гранулоцитов, что наиболее выражено у пациентов с экссудативным типом тканевой реакции. Применение препарата при впервые выявленном инфильтративном туберкулезе легких на ранних стадиях способствует индукции IFN- γ , восстановлению активности фагоцитов, что позволяет быстро достичь выраженного клинического эффекта с незначительными остаточными изменениями в легочной ткани [125, 157, 176, 319]. Вместе с тем у препарата имеются недостатки, к которым относится способность вызывать медленную продукцию интерферона Т-лимфоцитами и относительно высокая токсичность, что требует осторожности при его применении [193].

Одним из наиболее безопасных, эффективных и перспективных низкомолекулярных индукторов интерферона является меглюмина (метилглюкамина) акридоацетат. Меглюмина

акридонацетат относится к ранним индукторам интерферонов 1-го и 2-го типов в зависимости от его дозы, пик продукции интерферона-альфа и -гамма приходится на 4 и 8 часов с момента введения препарата.

В литературе указано, что меглюмина акридонацетат взаимодействует с Toll-подобными рецепторами (TLR-7 и TLR-8), нормализует субпопуляционный состав Т-хелперов, индуцируя синтез матричной РНК (мРНК) IFN- γ , IL-1, 2, 6 [102, 223 С. 66]. В последние годы расшифрованы механизмы индукции интерферона, которая реализуется через взаимодействие с белком-стимулятором интерферогенеза (STING), что способствует фосфорилированию интерферон-регуляторного фактора-3 (IRF-3) с последующей стимуляцией транскрипции генов интерферона [272, 278, 363].

Продукция IFN в ответ на введение в организм меглюмина акридонацетата осуществляется в основном в В-клетках, нейтрофилах и макрофагах. Препарат корректирует иммунный статус при иммунодефицитных состояниях разного происхождения, обладая как прямым, так и опосредованным действием на иммунный ответ. Иммуномодулирующий эффект меглюмина акридонацетата выражается в стимуляции стволовых клеток костного мозга, активации макрофагов и их миграции в ткани, усилении и завершении фагоцитоза. Меглюмина акридонацетат осуществляет иммуномодулирующий эффект в результате воздействия на клетки макрофагально-фагоцитарной системы, в которые он проникает путем эндоцитоза. Препарат нормализует субпопуляции Т-лимфоцитов, повышает активность ЕК (естественные киллеры) и цитотоксических Т-лимфоцитов. Кроме того, меглюмина акридонацетат стимулирует и гуморальный иммунный ответ, увеличивая концентрацию высокоавидных антител.

Меглюмина акридонацетат повышает чувствительность нейтрофилов к другим иммунокорректорам и экспрессии антигенов. Эндогенный интерферон, индуцированный меглюмина акридонацетатом, угнетает развитие анафилактического шока, воспаления, гиперчувствительности замедленного типа, реакцию связывания комплемента. Являясь индуктором синтеза информационной РНК (иРНК) для IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-1, данный препарат

индуцирует выработку и интерферона-лямбда (IFN- λ), т. е. является индуктором смешанного (Th1/Th2) типа иммунного ответа.

В ряде работ показано, что препарат меглюмина акридон-ацетат вызывает образование ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Это обстоятельство позволяет рассматривать его в качестве биорегулятора цитокиновой сети [193].

Несмотря на широкое применение меглюмина акридон-ацетата в клинической практике, использование его во фтизиатрии ограничено.

Изучалось влияние таблетированной формы меглюмина акридонацетата у 44 пациентов с впервые выявленным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких. Полученные результаты свидетельствуют о положительном воздействии комплексной терапии на проявления интоксикационного синдрома, способствуя более раннему его исчезновению (в течение первого месяца лечения) у 50% пациентов. На фоне применения меглюмина акридонацетата достигнуто снижение проявлений гепатотоксичности химиотерапии (снижение активности индикаторных цитолитических ферментов и величины тимоловой пробы). Применение меглюмина акридонацетата привело к повышению уровней цитокинов, репертуарных для Th1 ответа (IL-1 β , TNF- α) и снижению — для Th2 ответа, что коррелирует с клиническими признаками: улучшение функции печени, минимизация рентгенологических проявлений. Было отмечено снижение бактериовыделения через 6 месяцев лечения на 30%, увеличение темпов закрытия полостей распада к 6 месяцам на 110% по сравнению с аналогичными показателями при стандартной полихимиотерапии. В процессе лечения установлено снижение поражений печени на 30–40% по сравнению с контролем. Применение меглюмина акридонацетата привело к повышению образования активных форм кислорода фагоцитами, что способствовало завершению фагоцитозу с элиминацией захваченных возбудителей и повышению уровня NK-клеток периферической крови [8, 130, 222 С. 84–90, 223 С. 71–78].

Отечественными авторами изучалось влияние меглюмина акридонацетата на иммунологические показатели и эффективность в комплексном лечении у 72 пациентов с впервые выяв-

ленным МЛУ-ТБ. Меглюмина акридонацетат назначался по 2 мл 12,5% раствора акридонуксусной кислоты внутримышечно 1 раз в сутки на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 день и далее 1 раз в 5 дней в течение трех месяцев при проведении основного курса полихимиотерапии. При этом ни у кого из пациентов не отмечено побочных эффектов или нежелательных явлений, связанных с применением меглюмина акридонацетата. В ходе исследования в группе пациентов, получавших меглюмина акридонацетат, установлено выраженное (по сравнению с исходным уровнем) увеличение общего количества лимфоцитов и основных субпопуляций ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$), а также молодых форм нейтрофилов ($p < 0,05$). Применение меглюмина акридонацетата вызвало тенденцию повышения эффективности лечебного эффекта, способствуя конверсии мокроты, уменьшению инфильтрации и рассасывания очагов, уменьшению и закрытию полостей распада. Однако значимых различий в клинической эффективности в сравнении с группой контроля полихимиотерапии не получено [205 С. 176–182].

Российскими авторами изучалось влияние ингаляционного введения меглюмина акридонацетата у пациентов с туберкулезом органов дыхания на санаторном этапе лечения. Обследованы 20 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких, которым на фоне стандартной терапии назначалось ингаляционное введение антиспастической смеси и меглюмина акридонацетата в сочетании с пероральным приемом антиоксидантного препарата цитофлавина. Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о положительном влиянии предложенного комплексного метода лечения: его применение способствовало более выраженному (на 20%) рассасыванию инфильтративно-очаговых изменений в легочной ткани и тем самым уменьшению остаточных фиброзно-индуративных изменений. Сочетанная патогенетическая терапия обусловила: улучшение остаточных проявлений острофазовых реакций с уменьшением частоты выявления ускоренной СОЭ на 66,5%, нормализацию соотношения форменных элементов белой крови и индекса сдвига лейкоцитов. Применение меглюмина акридонацетата и цитофлавина привело к снижению частоты токсических (лекарственных) осложнений

со стороны печени, на что указывает падение активности цитолитических и холестатических печеночных маркеров при гепатопротекторном действии изучаемых препаратов [219].

В ряде работ приведено исследование активности меглюмина акридонацетата у пациентов с туберкулезом и сопутствующим поражением печени. Так, в исследовании А. В. Беяниной дана сравнительная оценка показателей эндогенной интоксикации и антиоксидантной системы у пациентов с туберкулезом легких и сопутствующей патологией печени (токсическим поражением и хроническим вирусным гепатитом). Основную группу составили 45 пациентов, которые на фоне химиотерапии получали препарат меглюмина акридонацетат в разовой дозе 250 мг внутримышечно по схеме в течение двух месяцев (21 инъекция). Установлено, что количество веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови у пациентов основной группы с токсическим гепатитом уменьшилось на 23,6%, у пациентов с хроническим вирусным гепатитом – на 28,6% к концу второго месяца терапии. Количество веществ низкой и средней молекулярной массы на эритроцитах у пациентов основной группы с токсическим гепатитом уменьшилось на 4,7%, с хроническим вирусным гепатитом на 9,3%. Таким образом, отмечен значительный эффект применения меглюмина акридонацетата на уровень эндогенной интоксикации. При оценке соотношения восстановленных и окисленных форм тиолдисульфидной и аскорбатной системы выявлено повышение тиолдисульфидного коэффициента на 15,3% на фоне применения меглюмина акридонацетата у впервые выявленных пациентов по сравнению с контрольной группой [19, 18].

А. А. Муромцевой проведено сравнение эффективности перорального применения меглюмина акридонацетата в дозе 600 мг и гепатопротектора эссенциале у 60 пациентов с туберкулезом легких и сопутствующим вирусным гепатитом С. В результате проведенной терапии у 83,4% пациентов, получавших меглюмина акридонацетат, установлена тенденция к нормализации клинико-биохимических показателей на фоне снижения репликативной активности вируса. В группе сравнения нормализация биохимических показателей наблюдалась в 53,3% случаев

с отсутствием репликации вируса. Через два месяца после окончания курса терапии меглюмина акридонацетатом установлено существенное уменьшение инфильтрации в легочной ткани, рассасывание экссудата и плевральных наслоений, снижение процента бактериовыделения. Назначение препарата способствовало более быстрому уменьшению туберкулезной интоксикации со стабилизацией специфического процесса (улучшение клинкорентгенологической картины заболевания – более раннее закрытие полостей распада легочной ткани, рассасывание остаточных изменений в виде очагов и фокусов). У подавляющего (более 75%) большинства пациентов уже через три недели от начала лечения происходило улучшение самочувствия, повышение общего тонуса, исчезновение диспептических расстройств. На фоне терапии меглюмина акридонацетатом отмечено более быстрое (в 2,9 раза) снижение уровня цитолиза, что также позволяет рекомендовать включать меглюмина акридонацетат в комплексную терапию пациентов с туберкулезом [222 С. 105–106, 223 С. 93–94].

С. Р. Ивлевой изучалась эффективность меглюмина акридонацетата в терапии у 20 пациентов с остро прогрессирующими формами туберкулеза легких. В исследовании препарат назначали внутримышечно по 4 мл в день (500 мг), курсами от 10 до 20 введений на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 сутки лечения и далее один раз в три дня до достижения курсовой дозы. Длительность терапии меглюмина акридонацетатом регламентировалась уровнем лимфоцитопении и скоростью ее коррекции, принимались во внимание наличие клинической динамики процесса, субъективные ощущения пациента. На фоне включения меглюмина акридонацетата в фармакотерапию пациентов на ранних этапах лечения отмечалась быстрая (на 10–18 день) нормализация температуры тела, исчезновение или значительное уменьшение симптомов общей интоксикации. Абациллирование мокроты у впервые выявленных пациентов в основной группе наступило на 2–3 месяца раньше, чем у пациентов контрольной группы, среди пациентов основной группы с хроническими формами туберкулеза – на 1–2 месяца раньше по сравнению с контрольной группой. Рентгенологическим доказательством целесообразности использования препарата меглюмина акридонацетата стала

положительная динамика экссудативных проявлений, инволюция очагово-инфильтративных изменений, закрытие полостей распада (сроки появления динамики сокращаются на 2,5–3 месяца по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе) [40, 86, 222 С. 106–109].

Меглюмина акридонацетат использовался в лечении пациентов с очаговым и ограниченным инфильтративным туберкулезом легких со слабо выраженными клиническими проявлениями. Обследованы 30 впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких, получавших меглюмина акридонацетат в комплексе с этиотропной терапией в дозе 12,5% – 4,0 мл (500 мг) 1 раз в сутки внутримышечно. Курс лечения препаратом проводился по базовой схеме, предлагаемой в «Инструкции по применению меглюмина акридонацетата», и включал 11 инъекций – в 1, 2, 4, 6, 8, 14, 17, 20, 23, 26, 29 дни с момента поступления пациентов в стационар. После курса лечения меглюмина акридонацетатом у них было зарегистрировано значимое возрастание концентрации кортизола и величины «индекса вегетативного равновесия», уровень которых у пациентов группы сравнения колебался в диапазоне нормы. Прямое и опосредованное стресс-реакцией иммунорегуляторное действие меглюмина акридонацетата проявилось в достоверном возрастании количества лимфоцитов, преимущественно за счет увеличения численности теофиллин-резистентной субпопуляции Т-лимфоцитов. Опосредованная меглюмина акридонацетатом стимуляция функциональной активности мононуклеарных фагоцитов проявилась и в раннем стойком снижении концентрации циркулирующих иммунных комплексов. Стимулирующее воздействие меглюмина акридонацетата на адаптационные системы и клеточный иммунитет отразилось на эффективности лечения [222 С. 110–121, 228].

Меглюмина акридонацетат использовался в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, инфицированных ВИЧ. Основную группу составил 51 пациент с ВИЧ-инфекцией и впервые выявленным туберкулезом, которым на фоне химиотерапии назначался индуктор интерферона меглюмина акридонацетат в таблетках в разовой дозе 600 мг однократно, через день в течение 8 недель. При сравнительной оценке динамики

интоксикационного синдрома установлено, что ликвидация симптомов интоксикации (по четырем из пяти симптомов интоксикации: слабость, потливость, повышенная температура, нарушение аппетита) у пациентов на фоне применения меглюмина акридонацетата происходила более быстрыми темпами, в среднем опережая на одну неделю аналогичную динамику у пациентов группы сравнения. Опережающие темпы отмечены и в уменьшении катаральных явлений в легких. Применение меглюмина акридонацетата позволило в более короткие сроки в большем проценте случаев добиться прекращения бактериовыделения и оказало позитивное влияние на репаративные процессы, ускоряя процесс морфологического выздоровления в легких. При оценке иммунологической реактивности организма отмечено повышение относительного и абсолютного содержания $CD3^+$ и $CD8^+$ лимфоцитов [100, 105, 222 С. 125–131].

Таким образом, в рассмотренных выше работах показано, что назначение меглюмина акридонацетата в терапии туберкулеза легких в качестве патогенетического средства оправдано и перспективно. Анализ представленных литературных данных свидетельствует о положительном влиянии комбинированной терапии с включением меглюмина акридонацетата на течение туберкулеза легких с целью коррекции имеющихся нарушений и повышения эффективности. В то же время по-прежнему остается не уточненным вопрос об оптимальной эффективной дозе препарата, о чем свидетельствует диапазон используемых разовых доз – от 250 до 600 мг в схемах лечения. Ни в одном из предшествующих исследований нет четких показаний для назначения препарата. Основанием для использования меглюмина акридонацетата служит не подтвержденное наличие иммунодефицитного состояния с нарушением в системе интерферона, а наличие подтвержденного диагноза «туберкулез», что не всегда оправдано клинически и экономически. Остаются малоизученными вопросы о влиянии меглюмина акридонацетата на динамику $IFN-\gamma$ в процессе лечения. Отсутствуют данные о влиянии препарата на иммунологические показатели и клиническую эффективность в зависимости от исходного уровня $IFN-\gamma$, что могло бы обосновать назначение и стать показанием для индивидуализи-

рованной иммунокоррекции индуктором интерферона. Не доказана клиническая эффективность применения меглюмина акридонацетата при лечении МЛУ-ТБ. Кроме того, в литературе отсутствуют специальные доклинические исследования, что является важным этапом в изучении дозозависимой активности меглюмина акридонацетата при туберкулезе.

Представленный анализ литературы свидетельствует об актуальности проблемы туберкулеза. Показано, что в структуре заболевания высокой остается частота распространенных и лекарственно-устойчивых форм туберкулеза с бактериовыделением, что негативно отражается не только на эффективности химиотерапии.

Отмечено, что развитие туберкулезной инфекции негативно влияет на состояние иммунной системы, а, следовательно, на течение и прогноз заболевания. Таким образом, очевидной является необходимость и своевременность иммунокоррекции на фоне комбинированной химиотерапии.

Остается открытым вопрос о вариантах нарушений в системе IFN- γ при разных клинических формах с ограниченным и распространенным характером специфического процесса в легких и роли фармакотерапии индукторами интерфероногенеза у пациентов данных категорий. Кроме того, окончательно не выяснен вопрос об оптимальных дозах индукторов интерферона, периодичности их введения, а рекомендации производителей часто патогенетически не обоснованы и ориентированы на защиту коммерческих интересов фирм.

С целью совершенствования и повышения эффективности комплексной терапии представляется целесообразным изучить влияние меглюмина акридонацетата на доклиническом и клиническом этапах, разработать метод индивидуализированной иммунокоррекции с использованием клинических и иммунологических показателей, обосновать использование оптимальной дозы препарата у пациентов с лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом на фоне вторичного иммунодефицита.

Глава 2

ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клинической и экспериментальной части работы изложены результаты изучения лекарственного препарата, разработанного ООО «НТФФ» ПОЛИСАН» (Российская Федерация) – индуктора раннего интерферона смешанного типа – меглюмина акридонацетата. Раствор для инъекций содержит активное вещество – меглюмина акридонацетат в пересчете на акридонуксусную кислоту (125 мг), вспомогательное вещество – вода для инъекций. Регистрационный № 2801/97/03/08 от 29.04.2008.

Решение задач исследования выполнялось по двум направлениям – экспериментальному и клиническому.

2.1 Характеристика материала и методов, использованных в экспериментальной части исследования

Экспериментальная часть работы по изучению влияния комплексной терапии с применением меглюмина акридонацетата при экспериментальном генерализованном туберкулезе у мышей выполнялась на базе лаборатории экспериментального туберкулеза и новых медицинских технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации под руководством доктора медицинских наук, профессора Т. И. Виноградовой.

Выборка животных включала 150 белых нелинейных мышей-самцов (питомник лабораторных животных Федерального государственного унитарного предприятия «Рапполово» Российской академии медицинских наук).

Все манипуляции с животными выполнены в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите прав позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей.

Объект экспериментального исследования – 150 белых нелинейных мышей-самцов. Поставлены две серии опытов:

1. Моделирование экспериментального генерализованного туберкулеза, вызванного лекарственно-устойчивым клиническим штаммом МБТ и оценка влияния меглюмина акридонацетата в дозах 3,6 и 7,2 мг/кг на течение и показатели эффективности лечения.

2. Моделирование экспериментального генерализованного туберкулеза, вызванного лекарственно-чувствительным штаммом *Mycobacterium tuberculosis* Erdman, и изучение влияния меглюмина акридонацетата на результативность комплексной терапии.

1. Модель экспериментального генерализованного лекарственно-устойчивого туберкулеза

Для моделирования генерализованного лекарственно-устойчивого туберкулеза использовали клинический изолят МБТ № 5419, устойчивый к изониазиду (10 мкг/мл), рифампицину (40 мкг/мл), стрептомицину (10 мкг/мл), этионамиду (30 мкг/мл), выделенный от пациента с впервые выявленным туберкулезом легких. Микобактериальную суспензию для заражения мышей готовили *ex tempore* из трехнедельных штаммов МБТ второй генерации, культивируемых на среде Левенштейна-Йенсена. Заражающая доза – 10⁶ КОЕ/мышь в 0,2 мл физиологического раствора. Суспензию микобактерий туберкулеза вводили мышам в латеральную хвостовую вену (0,2 мл).

Методом рандомизации выделены следующие экспериментальные группы (n=79):

1) интактные мыши (незараженные, нелеченые) – 15 животных;

2) зараженные мыши без лечения (контроль заражения) – 16 животных;

3) зараженные мыши, получавшие химиотерапию (контроль химиотерапии): изониазид (25 мг/кг, подкожно) + амикацин (30 мг/кг, подкожно) + этамбутол (50 мг/кг, внутривенно) + левофлоксацин (20 мг/кг, внутривенно) – 16 животных;

4) зараженные мыши, получавшие меглюмина акридонацетат (3,6 мг/кг, внутривенно, 3 раза в неделю) + изониазид (25 мг/кг, подкожно) + амикацин (30 мг/кг, подкожно) + этамбутол (50 мг/кг, внутривенно) + левофлоксацин (20 мг/кг, внутривенно) – 16 животных;

5) зараженные мыши, получавшие меглюмина акридон-ацетат (7,2 мг/кг, внутривбрюшинно, 3 раза в неделю) + изониазид (25 мг/кг, подкожно) + амикацин (30 мг/кг, подкожно) + этамбутол (50 мг/кг, внутривжелудочно) + левофлоксацин (20 мг/кг, внутривжелудочно) – 16 животных.

2. Модель экспериментального генерализованного лекарственно-чувствительного туберкулеза

Для моделирования генерализованного лекарственно-чувствительного туберкулеза использовали лабораторный тест-штамм *Mycobacterium tuberculosis Erdman* (входящий в *Mycobacterium tuberculosis complex*), чувствительный к противотуберкулезным препаратам, из коллекции Федерального государственного учреждения науки «Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л. А. Тарасевича». Микобактериальную суспензию для заражения мышей готовили *ex tempore* из трехнедельного штамма *Mycobacterium tuberculosis Erdman* второй генерации, культивируемого на картофельно-глицериновой среде Павловского. Заражающая доза – 10^6 КОЕ/мышь в 0,2 мл физиологического раствора. Суспензию микобактерий туберкулеза вводили мышам в латеральную хвостовую вену (0,2 мл).

Методом рандомизации были выделены следующие экспериментальные группы (n=71):

1) интактные мыши (незараженные, нелеченые) – 15 животных;

2) зараженные мыши без лечения (контроль заражения) – 20 животных;

3) зараженные мыши, получавшие химиотерапию (контроль химиотерапии): изониазид (10 мг/кг, подкожно) + рифампицин (10 мг/кг, внутривжелудочно) + пиразинамид (20 мг/кг, внутривжелудочно) – 18 животных;

4) зараженные мыши, получавшие меглюмина акридон-ацетат (3,6 мг/кг, внутривбрюшинно, 3 раза в неделю) + изониазид (10 мг/кг, подкожно) + рифампицин (10 мг/кг, внутривжелудочно) + пиразинамид (20 мг/кг, внутривжелудочно) – 18 животных.

Лечение животных в обеих сериях опытов начинали после развития туберкулезного процесса, который тестировали по общему состоянию мышей (снижение активности и потребления

кормов, затрудненное дыхание, уменьшение массы тела), а также на основании визуального обнаружения в легких множественных субмилиарных (<1 мм) и милиарных очагов специфического воспаления.

Эффективность оценивали с учетом следующих показателей:

- 1) динамика массы тела (разница массы тела в начале и конце опыта);
- 2) коэффициент массы (КМ) легких и селезенки;
- 3) макроскопическая оценка степени пораженности легких (индекс поражения легких);
- 4) высеваемость МБТ из гомогенатов легких;
- 5) фагоцитарная активность перитонеальных макрофагов;
- 6) гистологическая оценка поражения легких.

При развитии туберкулезного процесса масса паренхиматозного органа увеличивается, в то время как масса тела зараженного животного уменьшается, поэтому коэффициенты масс органов служат критерием их пораженности [53].

Коэффициенты массы легких и селезенки рассчитывались по следующей формуле (формула 2.1):

$$KM = \frac{\text{масса органа (г)} \times 100}{\text{масса тела животного (г)}} \quad (2.1)$$

Макроскопическая оценка степени пораженности легких проводилась по пятибалльной системе, предложенной А. Е. Александровой [4]. По совокупности экссудативных и продуктивных изменений, выраженных в условных единицах (баллах), рассчитывали *индекс поражения легких*:

Экссудативные изменения:

- легкие воздушны – 0;
- единичные безвоздушные очаги – 0,25;
- легкие безвоздушны на 1/2 – 0,5;
- легкие безвоздушны на 2/3 – 0,75;
- легкие безвоздушны на всем протяжении – 1,0.

Продуктивные очаги:

- единичные субмилиарные – 0,5;
- многочисленные (не более 20) – 1,0;
- многочисленные субмилиарные (более 20) – 1,5;
- единичные милиарные – 1,75;

- многочисленные сливающиеся субмилиарные и единичные милиарные – 2,0;
- многочисленные милиарные (не более 10) – 2,25;
- многочисленные милиарные, сливающиеся – 2,75;
- появление мелких казеозных некротических фокусов – 3,0;
- обширный казеоз – 4,0;
- сплошное поражение легких – 5,0.

Бактериологические показатели оценивались путем помещения исследуемого материала – кусочка легкого (100 мг) от каждого животного – в стерильный контейнер, который в последующем заливали 1 мл 5% раствора серной кислоты (соотношение 1:1). Время контакта с серной кислотой – 30 мин. Серную кислоту сливали, исследуемый материал переносили в стерильную фарфоровую ступку, дважды отмывали стерильной дистиллированной водой, гомогенизировали. Вносили 0,9% раствор NaCl (разведение 1:10) – исходный раствор, который далее доводили до концентрации 10^{-4} , последнее разведение засекали в 2 пробирки с плотной яичной средой Левенштейна-Йенсена, инкубировали в термостате при $+37^{\circ}\text{C}$ в течение 21 дня. Подсчет числа колоний МБТ, КОЕ:

- при росте до 50 колоний приводили их полное число;
- при росте на 1/3 поверхности питательной среды число колоний условно принимали за 100 КОЕ;
- при росте на 2/3 поверхности среды – за 200 КОЕ;
- при сплошном росте – за 300 КОЕ.

Фагоцитоз перитонеальных макрофагов исследовали в однослойной культуре (1×10^6 клеток) на пластиковых одноразовых чашках Петри в отношении клеточной взвеси дрожжей рода *Saccharomyces cerevisiae* (1×10^7 клеток), опсонизированных сывороткой мышей. Перитонеальные макрофаги получали путем промывания брюшной полости декапитированных животных средой 199, содержащей 10% сыворотки крупного рогатого скота и 5 МЕ/мл гепарина. Рабочая концентрация пМФ составляла 1×10^6 клеток/мл. Клеточную взвесь пМФ (в объеме 1 мл) инкубировали в пластиковых одноразовых чашках Петри в течение 1-го часа при $+37^{\circ}\text{C}$, далее не прикрепившиеся к монослою пМФ клетки удаляли. В чашки вносили взвесь дрожжевых клеток рода

Saccharomyces cerevisiae (1×10^7 клеток), предварительно опсонизированных сывороткой мышей, после инкубирования в течение 1 и 2,5 часов двукратно отмывали 70° этанолом, окрашивали гематоксилином-эозином. Подсчет проводили микроскопически под иммерсией при 80-кратном увеличении. Вычисляли следующие показатели:

1) фагоцитарную активность (ФА) – процент макрофагов, вовлеченных в фагоцитоз;

2) фагоцитарное число (ФЧ) – среднее количество дрожжей, поглощенных одной фагоцитирующей клеткой;

3) показатель завершенности фагоцитоза (ПЗФ) – количество дрожжей, переваренных макрофагами за 1,5 часа культивирования;

4) индекс завершенности фагоцитоза (ИЗФ) – отношение фагоцитарного числа за 1 час культивирования к фагоцитарному числу за 2,5 часа культивирования.

Рассчитывался **индекс эффективности лечения**, % – долевая разница показателей тяжести течения туберкулезной инфекции в контрольных группах и в группах животных, получавших исследуемые препараты (формула 2.2). Индекс эффективности определяли по формуле:

$$\text{ИЭ} = \frac{n_k - n_o}{n_k} \times 100, \quad (2.2)$$

где n_k – среднее значение показателя в контрольной группе;

n_o – среднее значение показателя в опытной группе.

Положительное значение ИЭ (плюс-эффект) указывает на снижение показателя пораженности органов туберкулезом на фоне проводимой терапии, а, следовательно, на повышение эффективности лечения.

Отрицательное значение ИЭ (минус-эффект) свидетельствует об увеличении показателя пораженности органов туберкулезом на фоне проводимой терапии, т. е. снижение эффективности лечения.

Гистологическое исследование легких. При гистологическом изучении легких материал фиксировали в 10% растворе формалина, заливали в целлоидин-парафин-масло, срезы размером 4–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

2.2 Характеристика материала и методов, использованных в клинической части исследования

Клинические исследования проводились на базе кафедры фтизиопульмонологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» (заведующий кафедрой – кандидат медицинских наук, доцент Е. Н. Алексюк), клиники учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический центр «Фтизиатрия». Исследование иммунологических показателей крови выполнено на базе научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет». Клиническая часть работы проведена в соответствии с требованиями этического комитета учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», разработанными на основе Хельсинкской декларации.

2.2.1 Общая характеристика обследованных пациентов

Объектом клинической части работы явилось обследование 353 пациентов с туберкулезом легких. Дизайн исследования: рандомизированное, контролируемое, ретроспективное, когортное.

Критерии включения в исследование: пациенты с активной формой туберкулеза легких, отнесенные к категории «новый случай» или «рецидив», в возрасте от 20 до 60 лет. *Критерии исключения*: наличие хронической формы туберкулеза легких; пациенты, отнесенные к категории «неудача» или «лечение после перерыва»; с сопутствующей соматической патологией в стадии обострения, подтвержденной клиническими, инструментальными и лабораторными методами; беременность и период лактации; ВИЧ-инфекция; положительные маркеры парентеральных вирусных гепатитов (HBs-антиген и/или anti-HCV антитела сыворотки крови); декомпенсированный цирроз печени; терапия другими иммуномодулирующими препаратами; аллергические реакции на компоненты, входящие в состав изучаемого препарата (только для пациентов, получавших дополнительно меглюмина акридонацетат); отказ пациента от участия в исследовании.

Материалами для исследования служили данные, полученные при изучении медицинской документации, относящиеся к периоду 2007–2013 гг.:

- медицинские карты стационарных и амбулаторных пациентов с туберкулезом легких, находившихся на лечении в Гродненском областном клиническом центре «Фтизиатрия», районных противотуберкулезных диспансерах и тубкабинетах;

- карты лечения (форма 081-2/у), журналы регистрации пациентов;

- истории болезни пациентов с туберкулезом легких, находившихся на лечении в Гродненском областном клиническом центре «Фтизиатрия», результаты клинико-рентгенологического и лабораторно-инструментального обследования пациентов;

- лабораторные журналы и отчеты научно-исследовательской лаборатории Гродненского государственного медицинского университета.

Объектом клинической части исследования явились 353 пациента, в том числе 266 (75,4%) мужчин и 87 (24,6 %) женщин, средний возраст – $42,7 \pm 11,8$ лет (таблица 2.1). При поступлении в клинику у обследованных регистрировали очаговый – 26 (7,4%), инфильтративный – 283 (80,2%) и диссеминированный – 44 (12,4%) туберкулез легких. У большинства пациентов, 322 (91,2%), туберкулезный процесс носил распространенный характер (поражение 3-х и более сегментов). Среди обследованных 244 (69,1%) пациента относились к категории «впервые выявленный» (новый случай), у 109 (30,9%) диагностирован «рецидив» заболевания. При клиническом обследовании проявления синдрома интоксикации отмечались у 270 из них (76,5%). МБТ в мокроте выявлена у 303 (85,8%) пациентов. Отмечена высокая частота наличия МЛУ МБТ (к числу бактериовыделителей) – 141 случай (46,5%). Наличие полостей распада подтверждено томографическим методом у 244 (69,1%) пациентов.

Всем пациентам, вошедшим в клиническую часть исследования, проводилась химиотерапия в соответствии с утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь протоколами лечения (до 2009 г.), «Клиническим руководством по лечению туберкулеза», утвержденным приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.01.2009 г. № 11,

«Клиническим руководством по лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм», утвержденным приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22.08.2012 № 939. Работа на амбулаторном этапе осуществлялась на основании «Клинического руководства по организации и проведению противотуберкулезных мероприятий в амбулаторно-поликлинических организациях здравоохранения», утвержденного приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23.05.2012 № 622.

Таблица 2.1. – Клиническая характеристика обследованных пациентов с туберкулезом легких

Наименование показателя	Число обследованных пациентов	
	абс.	%
Всего	353	100
Пол:		
мужской	266	75,4
женский	87	24,6
Средний возраст	42,7±11,8 лет	
Клиническая форма туберкулеза:		
очаговый	26	7,4
инфильтративный	283	80,2
диссеминированный	44	12,4
Распространенность процесса:		
до 2-х сегментов	31	8,8
3 и более сегментов	322	91,2
Клинические проявления интоксикации	270	76,5
Бактериовыделение	303	85,8
Лекарственная устойчивость (к числу МБТ+):		
монорезистентность	48	15,8
МЛУ	141	46,5
Наличие полости распада	244	69,1
Выявление туберкулеза:		
впервые выявлен	244	69,1
рецидив	109	30,9

Пациентам исследуемых групп проводились общие и специальные методы обследования:

1. Клинические (согласно протоколам обследования пациентов с туберкулезом органов дыхания).

2. Лучевые (обзорная рентгенография, линейная томография, компьютерная томография – по показаниям).

3. Микробиологическое исследование материала (мокрота, индуцированная мокрота) включало: простую (окраска мазка по Цилю-Нильсену) и люминесцентную (окраска люминесцентными красителями) микроскопию; посев на плотные питательные среды (Левенштейна-Йенсена и Финна 2), а также жидкую питательную среду Миддлбрук (с использованием автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT) и определение чувствительности выделенной культуры МБТ к противотуберкулезным лекарственным средствам.

Дополнительно до назначения терапии и через 2 месяца исследовались:

– Показатели Т-клеточного иммунитета методом фенотипирования лимфоцитов в тестах розеткообразования с частицами, покрытыми моноклональными антителами с определением уровня: общей популяции Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD4^+$), Т-супрессоров ($CD8^+$), IL-2 – рецепторнесущих активированных лимфоцитов ($CD25^+$). В исследовании использовались диагностикумы на основании моноклональных антител (набор для определения $CD3$, $CD4$, $CD8$, $CD25$ лимфоцитов). Рассчитывался иммунорегуляторный индекс ($CD4^+/CD8^+$) [148, 160 С. 12, 161].

– Уровни цитокинов (IFN- γ и IL-4) в сыворотке крови с использованием тест-системы для определения гамма-интерферона и интерлейкина-4 человека методом ИФА (реактивы – ООО «Цитокин», Санкт-Петербург). Определение цитокинов проводилось на аппарате Тесап (иммуноферментный анализатор).

– Баланс между уровнем провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с расчетом коэффициента соотношения IFN- γ /IL-4 [76, 192, 210, 253, 292].

– Показатели фагоцитоза: фагоцитарное число, и фагоцитарный индекс нейтрофилов [73].

– Типы адаптационных реакций организма по методике, предложенной российскими учеными Л. Х. Гаркави, М. А. Уколовой и Е. Б. Квакиной (1977, 1979, 1990), в модификации, предусматривающей учет абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови [23, 24, 32, 82, 208, 224, 226, 267]:

- реакция «стресс» характеризуется количеством лимфоцитов менее $1,2 \times 10^9/\text{л}$,
- реакция тренировки – от $1,21$ до $1,5 \times 10^9/\text{л}$,
- реакция активации – от $1,51$ до $3,5 \times 10^9/\text{л}$,
- реакция переактивации – более $3,5 \times 10^9/\text{л}$.

Рассчитывалось общее количество полноценных (П) и неполноценных (Н) типов АР. Так, РС и РП всегда являются неполноценными. РТ и РА бывают полноценными (П) и неполноценными (Н) при наличии в лейкограмме: лейкоцитоза, лейкопении, эозинофилии, моноцитоза, палочкоядерного сдвига и токсической зернистости нейтрофилов.

О выраженности интоксикационного синдрома (наряду с клиническими и лабораторными данными) судили по гематологическому показателю интоксикации по В. С. Васильеву и В. И. Комару, рассчитанному по формуле 2.3:

$$\text{ГПИ} = \text{ЛИИ} \cdot \text{Кл} \cdot \text{Кс}, \quad (2.3)$$

где ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации;

Кл – поправочный коэффициент на изменения количества лейкоцитов;

Кс – поправочный коэффициент на изменения скорости оседания эритроцитов [28, 171, 184].

Кратность общих и специальных методов обследования определялась протоколами обследования пациентов с лекарственно-чувствительными и лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь и задачами клинической части исследования.

С учетом поставленных задач клиническое исследование включало 2 раздела (таблица 2.2).

Таблица 2.2. – Общая характеристика, выполненных клинических исследований

Раздел исследования	Объект исследования	Объем исследования
Оценка влияния распространенности туберкулезного процесса в легких и лекарственной устойчивости МБТ на иммунологические показатели крови	пациенты с ОФ и РФ туберкулеза легких	97
Оценка влияния меглюмина акридоната в условиях комплексной терапии на течение туберкулеза и эффективность лечения	пациенты с РФ туберкулеза легких	322

2.2.2 Характеристика пациентов, а также методов, применяемых для оценки влияния распространенности туберкулезного процесса в легких и лекарственной устойчивости МБТ на иммунологические показатели крови

В первом разделе клинического исследования приведена оценка влияния распространенности туберкулезного процесса в легких и лекарственной устойчивости МБТ на иммунологические показатели крови и типы адаптационных реакций организма. Объект исследования – 97 пациентов:

- с ограниченными формами туберкулеза (распространенность туберкулезного воспаления в легких: до 2-х сегментов), $n=31$;

- с распространенными формами туберкулеза (распространенность туберкулезного воспаления в легких: 3 и более сегментов), $n=66$.

Пациенты с РФ туберкулеза отобраны ретроспективно, методом рандомизации из выборки обследованных, вошедших во второй раздел клинической работы. Группу контроля составили 33 практически здоровых лица для фиксации внутрилабораторного уровня иммунологических показателей.

Всего с ограниченным характером туберкулезного воспаления в легких обследован 31 пациент, из них 21 (67,7%) – мужчины и 10 (32,3%) женщин, средний возраст $41,1 \pm 11,9$ года (таблица 2.3). У 26 (83,9%) человек при поступлении выявлен очаговый и у 5 (16,1%) – инфильтративный туберкулез легких. Среди обследованных этой группы 21 (67,7%) пациент отнесен к категории «новый случай». Лишь у 12 (38,7%) из них при поступлении в стационар наблюдались симптомы интоксикации. МБТ в мокроте выявлена у 10 (32,3%) пациентов, среди которых не было случаев МЛУ к ПТЛС. Томографически полости распада в легочной ткани подтверждены только у 2 (6,5%) обследованных.

На первом этапе клинической работы использовались общие и специальные методы, описанные в разделе 2.2.1 настоящей главы.

Таблица 2.3. – Клиническая характеристика пациентов с ограниченными формами туберкулеза легких

Наименование показателя	Число обследованных пациентов	
	абс.	%
Всего	31	100
Пол:		
мужской	21	67,7
женский	10	32,3
Средний возраст	41,1±11,9 года	
Клиническая форма туберкулеза:		
очаговый	26	83,9
инфильтративный	5	16,1
Клинические проявления интоксикации	12	38,7
Бактериовыделение	10	32,3
Лекарственная устойчивость (к числу МБТ+):		
монорезистентность	4	40
Наличие полости распада	2	6,5
Выявление туберкулеза:		
впервые выявлен	21	67,7
рецидив	10	32,3

2.2.3 Характеристика пациентов, а также методов, применяемых для оценки влияния меглюмина акридон-ацетата на течение туберкулеза и эффективность лечения в условиях комплексной терапии

Во втором разделе клинического исследования приведена сравнительная оценка влияния индуктора интерферона меглюмина акридонацетата в составе комплексной терапии на течение туберкулеза с распространенным характером специфического процесса в легких и эффективность лечения.

Объект исследования – 322 пациента с распространенными формами туберкулеза легких, среди них 245 (76,1%) мужчин и 77 (23,9%) женщин, средний возраст – 43,3±12,6 года (таблица 2.4). При поступлении в клинику у 278 (86,3%) пациентов диагностирована инфильтративная форма туберкулеза легких. Распространенный характер туберкулезного процесса часто сопровождался клиническими проявлениями интоксикации, бактериовыделением и деструктивными изменениями в легких.

Таблица 2.4. – Клиническая характеристика пациентов с распространенными формами туберкулеза легких

Наименование показателя	Число обследованных пациентов	
	абс.	%
Всего	322	100
Пол:		
мужской	245	76,1
женский	77	23,9
Средний возраст	43,3±12,6 года	
Клиническая форма туберкулеза:		
инфильтративный	278	86,3
диссеминированный	44	13,7
Клинические проявления интоксикации	258	80,1
Бактериовыделение	293	91
Лекарственная устойчивость (к числу МБТ+):		
монорезистентность	44	15
МЛУ	141	48,1
Наличие полости распада	242	75,2
Выявление туберкулеза:		
впервые выявлен	223	69,3
рецидив	99	30,7

Так, проявления синдрома интоксикация определялись у 258 (80,1%) пациентов. МБТ при исследовании мокроты выявлена у 293 (91%) обследованных, при этом у 141 определена МЛУ МБТ к противотуберкулезным препаратам, что в значительной степени осложняет эффективность химиотерапии. При томографическом исследовании у 242 (75,2%) пациентов подтверждено наличие полости распада в легком.

Все пациенты с РФ методом блочной рандомизации были разделены на основную группу и группу сравнения.

В основную группу вошли 173 пациента, получавшие дополнительно на фоне химиотерапии препарат меглюмина акридонацетат. Препарат назначался в первые 2 недели после поступления в стационар в виде раствора 125 мг/мл по 2,0 мл внутримышечно 1 раз в сутки согласно инструкции по медицинскому применению по базовой схеме на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 день. У 25 пациентов суточная терапевтическая доза меглюмина акридонацетата, назначенного по базовой схеме, составила

500 мг. В ходе исследования ни у кого из пациентов основной группы не отмечено нежелательных явлений, связанных с применением меглюмина акридоацетата.

Группу сравнения составили 149 пациентов, которым была назначена только этиотропная терапия. Схемы химиотерапии пациентов ОГ и ГС значительно не различались.

Группу контроля составили 33 практически здоровых лица для фиксации внутрилабораторного уровня цитокинов.

На основании полученных в ходе обследования результатов тестов по определению лекарственной чувствительности МБТ к ПТЛС пациенты ОГ и ГС были разделены на подгруппы:

- с лекарственно-чувствительным туберкулезом (МБТ с сохраненной чувствительностью к ПТЛС либо с монорезистентностью к стрептомицину);
- с лекарственно-устойчивым туберкулезом (МБТ с МЛУ к ПТЛС).

Такой подход позволил провести более детальный сравнительный анализ влияния меглюмина акридоацетата на течение туберкулеза и оценку клинического эффекта с учетом биологических свойств возбудителя с разным спектром лекарственной устойчивости. Выделение пациентов с МЛУ-ТБ в отдельную группу оправдано и обосновано особенностями терапии, отличными от таковых при лекарственно-чувствительных формах заболевания.

Сравнительная характеристика рассматриваемых подгрупп приведена в таблицах 2.5 и 2.6.

Таблица 2.5. – Сравнительная характеристика пациентов основной группы и группы сравнения с распространенным лекарственно-чувствительным туберкулезом

Наименование показателя	Группы пациентов		Р
	ОГ, n=105 абс. (%)	ГС, n=76 абс. (%)	
Пол:			
мужской	79 (75,2)	59 (77,6)	>0,05
женский	26 (24,8)	17 (22,4)	>0,05
Средний возраст	43,1±10,6	44,8±8,9	>0,05
Клиническая форма туберкулеза:			
инфильтративный	91 (86,7)	62 (81,6)	>0,05
диссеминированный	14 (13,3)	14 (18,4)	>0,05
Клинические проявления интоксикации	87 (82,8)	58 (76,3)	>0,05

Наименование показателя	Группы пациентов		P
	ОГ, n=105 абс. (%)	ГС, n=76 абс. (%)	
Бактериовыделение	85 (81,0)	67 (88,2)	>0,05
Лекарственная устойчивость (к числу МБТ+): монорезистентность	25 (29,4)	19 (28,4)	>0,05
Наличие полости распада	74 (70,5)	50 (66,0)	>0,05
Выявление туберкулеза: впервые выявлен	83 (79,0)	60 (78,9)	>0,05
рецидив	22 (21,0)	16 (21,1)	>0,05

Примечание – в этой и последующих таблицах $p > 0,05$ – отсутствие достоверных различий между показателями при попарном сравнении всех групп; p – Fisher exact test «two tailed»

Таблица 2.6. – Сравнительная характеристика пациентов основной группы и группы сравнения с распространенным лекарственно-устойчивым туберкулезом

Наименование показателя	Группы пациентов с МЛУ-ТБ		P
	ОГ, n=68 абс. (%)	ГС, n=73 абс. (%)	
Пол:			
мужской	51 (75,0)	56 (76,7)	>0,05
женский	17 (25,0)	17 (23,3)	>0,05
Средний возраст	41,4±10,1	43,6±8,2	>0,05
Клиническая форма туберкулеза:			
инфильтративный	60 (88,2)	65 (89,0)	>0,05
диссеминированный	8 (11,8)	8 (11,0)	>0,05
Клинические проявления интоксикации	56 (82,4)	57 (78,1)	>0,05
Бактериовыделение	68 (100,0)	73 (100,0)	>0,05
Наличие полости распада	58 (85,3)	60 (82,2)	>0,05
Выявление туберкулеза:			
впервые выявлен	39 (57,4)	41 (56,2)	>0,05
рецидив	29 (42,6)	32 (43,8)	>0,05

Примечание – p – Fisher exact test «two tailed»

Всего с распространенными лекарственно-чувствительными формами туберкулеза обследован 181 пациент, из них 105 назначен меглюмина акридонатацетат ОГ и 76 пациентов получали только химиотерапию (ГС) (таблица 2.5). Пациенты ОГ и ГС

не различались по возрастно-половому составу и характеристике туберкулезного процесса в легких. В группах не было различий в режимах химиотерапии.

Из общего числа обследованных (141 пациент) с распространенным лекарственно-устойчивым туберкулезом ОГ составили 68 пациентов, а группы сравнения – 73 (таблица 2.6). При сравнительной оценке в группах не было выявлено значимых различий по возрасту, полу и показателям, характеризующим туберкулезный процесс. Не отмечено различий и в режимах этиотропной терапии.

Полученные в ходе работы данные по избирательному действию меглюмина акридоацетата на прирост сывороточного уровня IFN- γ , зависящего от его исходного содержания, а также результаты ROC-анализа, приведенные в главе 5, обосновали необходимость дифференцированного подхода к оценке влияния меглюмина акридоацетата на клинико-иммунологические показатели.

Так, на следующем этапе пациенты ОГ и ГС с ЛЧ-ТБ и МЛУ-ТБ (таблицы 2.5 и 2.6) были ретроспективно разделены в зависимости от исходной концентрации IFN- γ : $\leq 198,0$ и $> 198,0$ пг/мл. Наиболее значимые различия, связанные с действием меглюмина акридоацетата на показатели, изучаемые в ходе исследовательской работы, были получены в группах пациентов с исходным уровнем IFN- $\gamma \leq 198,0$ пг/мл.

Сравнительная характеристика пациентов данных групп приведена в таблицах 2.7 и 2.8.

Таблица 2.7. – Сравнительная характеристика пациентов основной группы и группы сравнения с распространенным лекарственно-чувствительным туберкулезом при исходной концентрации IFN- $\gamma \leq 198,0$ пг/мл

Наименование показателя	Группы пациентов		P
	ОГ n=47, абс. (%)	ГС n=45, абс. (%)	
Пол:			
мужской	34 (72,3)	32 (71,1)	$>0,05$
женский	13 (27,7)	13 (28,9)	$>0,05$
Средний возраст	43,2 $\pm$ 11,2	45,0 $\pm$ 13,2	$>0,05$
Клиническая форма туберкулеза:			
инфильтративный	40 (85,1)	37 (82,2)	$>0,05$
диссеминированный	7 (14,9)	8 (17,8)	$>0,05$

Наименование показателя	Группы пациентов		P
	ОГ n=47, абс. (%)	ГС n=45, абс. (%)	
Клинические проявления интоксикации	39 (82,9)	33 (73,3)	>0,05
Бактериовыделение	38 (80,9)	40 (88,9)	>0,05
Лекарственная устойчивость (к числу МБТ+): монорезистентность	11 (28,9)	11 (27,5)	>0,05
Наличие полости распада	33 (70,2)	29 (64,4)	>0,05
Выявление туберкулеза: впервые выявлен рецидив	37 (78,7)	36 (80,0)	>0,05
	10 (21,3)	9 (20,0)	>0,05

Примечание – p – Fisher exact test «two tailed»

Таблица 2.8. – Сравнительная характеристика пациентов основной группы и группы сравнения с распространенным лекарственно-устойчивым туберкулезом при исходной концентрации IFN- γ $\leq 198,0$ пг/мл

Наименование показателя	Группы пациентов		P
	ОГ n=37, абс. (%)	ГС n=39, абс. (%)	
Пол: мужской женский	28 (75,6)	30 (76,9)	>0,05
	9 (24,4)	9 (23,1)	>0,05
Средний возраст	40,8 $\pm$ 12,1	42,8 $\pm$ 9,8	>0,05
Клиническая форма туберкулеза: инфильтративный диссеминированный	33 (89,2)	35 (89,7)	>0,05
	4 (10,8)	4 (10,3)	>0,05
Клинические проявления интоксикации	33 (89,2)	32 (82,1)	>0,05
Бактериовыделение	37 (100,0)	39 (100,0)	>0,05
Наличие полости распада	32 (86,5)	33 (84,6)	>0,05
Выявление туберкулеза: впервые выявлен рецидив	21 (56,7)	24 (61,5)	>0,05
	16 (43,3)	15 (38,5)	>0,05

Примечание – p – Fisher exact test «two tailed»

Во втором разделе клинической работы использовались общие и специальные методы, приведенные в разделе 2.2.1 настоящей главы. Дополнительно нами оценивалась клиническая эффективность стационарного этапа лечения по динамике

интоксикационного синдрома (через 1 месяц терапии), бактериовыделения (через 2, 3, 4, 6 месяцев), рентгенологической картины (через 4 месяца).

Для оценки результатов основного курса терапии использовались стандартные определения исхода лечения пациентов с туберкулезом в соответствии со стратегией DOTS: «излечен», «лечение завершено», «неудача в лечении», «лечение прервано», «умер», «переведен» (когортное исследование). «Успешное лечение» определяли, суммируя количества пациентов с зарегистрированными исходами «излечен» «лечение завершено» [51 С. 76–79, 122 С. 15].

2.3 Методы статистического анализа материала

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладных программ STATISTICA for Windows (версия 10.0) и SPSS (версия 13.0) [14, 190]. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей осуществляли с помощью непараметрических методов: критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Количественные показатели подлежали проверке на нормальность с помощью теста Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова: при нормальном распределении: при наличии двух сравниваемых групп использовался t-тест Уэлча, показатели представлены в виде $M \pm \sigma$ (среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего). Сравнение количественных параметров при их распределении, не удовлетворяющем критериям нормальности, проводилось посредством Т-критерия Вилкоксона и U-критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде Me (25–75%) (медиана и 25–75% квантили). Критерием статистической значимости различий считалась величина $p < 0,05$.

Для оценки результатов исследования использовался метод ROC-анализа с расчетом площади под рабочей характеристической кривой (AUROS), изучались чувствительность, специфичность и отношение правдоподобия для положительного результата при критическом уровне значимости (p), равном 0,05.

Глава 3

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

3.1 Сравнительная оценка показателей клеточного иммунитета и фагоцитоза у пациентов с распространенными и ограниченными формами туберкулеза легких

Важным моментом в развитии вторичных иммунных нарушений при туберкулезной инфекции является изменение числа и функций различных иммунокомпетентных клеток, а также подавление или усиление продукции цитокинов, принимающих непосредственное участие в развитии воспаления и иммунного ответа [123, 124]. Туберкулез сопровождается целым комплексом нарушений иммунного статуса, степень выраженности которых коррелирует с его активностью, тяжестью, распространенностью заболевания и длительностью.

При сравнительной оценке показателей клеточного иммунитета у пациентов с ограниченными и распространенными формами туберкулеза легких было выявлено снижение относительного содержания $CD3^+$ -лимфоцитов, ($p_{1,2} < 0,001$) по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе (здоровые лица) (таблица 3.1). Абсолютное содержание $CD3^+$ -лимфоцитов при ограниченных формах было снижено на 11,1% ($p_1 = 0,6$), а при распространенных – на 21,2% ($p_2 = 0,1$) в сравнении с группой здоровых. Установлено снижение относительного количества $CD4^+$ -лимфоцитов при распространенном характере туберкулезного процесса в сравнении со здоровыми лицами в контрольной группе ($p_2 < 0,01$). При оценке относительного количества $CD8^+$ -лимфоцитов различий между значениями этого показателя у здоровых и пациентов с туберкулезом легких (РФ и ОФ) не выявлено. Одновременно при распространенном туберкулезе легких установлено повышение относительного уровня цитотоксических $CD8^+$ -лимфоцитов по сравнению с его содержанием при ограниченных формах заболевания ($p_3 = 0,04$). Анализ абсолютного количества цитотоксических $CD8^+$ -лимфо-

цитов показал повышение их уровня как при ограниченных ($p_1 < 0,01$), так и при распространенных формах туберкулеза ($p_2 < 0,01$) в сравнении с таковым у здоровых лиц.

Таблица 3.1. – Сравнительная оценка исходных показателей клеточного иммунитета и фагоцитоза у пациентов с ограниченными и распространенными формами туберкулеза легких

Наименование показателя	Контрольная группа, n=33	Пациенты с туберкулезом легких		Р
		с ограниченными формами, n=31	с распространенными формами, n=66	
Т-лимфоциты CD3 ⁺ , %	60 (51-68)	39 (30-51)	38 (30-46)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,6$
Т-лимфоциты CD3 ⁺ , абс. число	0,99 (0,76-1,2)	0,88 (0,67-1,01)	0,78 (0,56-1,15)	$p_1 = 0,6$ $p_2 = 0,1$ $p_3 = 0,7$
Т-хелперы CD4 ⁺ , %	32 (30-38)	30 (22-36)	28 (23-35)	$p_1 = 0,1$ $p_2 < 0,01$ $p_3 = 0,9$
Т-хелперы CD4 ⁺ , абс. число	0,57 (0,51-0,67)	0,58 (0,43-0,85)	0,55 (0,41-0,97)	$p_1 = 0,1$ $p_2 = 0,9$ $p_3 = 0,7$
Т-цитотоксические CD8 ⁺ , %	22 (19-25)	20 (17-26)	24 (20-31)	$p_1 = 0,9$ $p_2 = 0,2$ $p_3 = 0,04$
Т-цитотоксические CD8 ⁺ , абс. число	0,37 (0,34-0,42)	0,39 (0,27-0,52)	0,48 (0,37-0,87)	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 = 0,06$
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,6 (1,3-1,8)	1,3 (1,1-1,7)	1,2 (1,0-1,3)	$p_1 = 0,03$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
Т-лимфоциты CD25 ⁺ , %	16 (8-27)	15 (12-26)	23 (16-33)	$p_1 = 0,08$ $p_2 = 0,02$ $p_3 = 0,03$
Т-лимфоциты CD25 ⁺ , абс. число	0,26 (0,16-0,38)	0,23 (0,21-0,6)	0,51 (0,32-0,75)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,02$

Наименование показателя	Контрольная группа, n=33	Пациенты с туберкулезом легких		Р
		с ограниченными формами, n=31	с распространенными формами, n=66	
Фагоцитарный индекс, %	65 (59-70)	69 (42-82,5)	59 (50-75)	$p_1 < 0,05$ $p_2 = 0,04$ $p_3 < 0,01$
Фагоцитарное число	6,8 (6,2-7,4)	7,9 (6,6-9,4)	7,0 (5,7-8,0)	$p_1 < 0,01$ $p_2 = 0,7$ $p_3 = 0,04$

Примечание – сравнение групп: p_1 , p_2 – контрольной группы и групп пациентов с ограниченными и распространенными формами туберкулеза, соответственно, p_3 – сравнение групп пациентов с туберкулезом легких; Mann-Whitney U-test

Протективный иммунитет при туберкулезе в равной мере зависит от активности $CD4^+$ - и $CD8^+$ -лимфоцитов. Имеющийся дисбаланс между $CD4^+$ - и $CD8^+$ -лимфоцитами у пациентов отразился на величине иммунорегуляторного индекса ($CD4^+/CD8^+$). Значение соотношения $CD4^+/CD8^+$ у пациентов с туберкулезом оказалось на 18,7% и 25% ниже, соответственно, при ограниченных и распространенных формах, чем у здоровых ($p_1 = 0,03$, $p_2 < 0,01$). Установлено влияние распространенности туберкулезного процесса на значение иммунорегуляторного индекса. Так, его значение у пациентов с РФ было ниже ($p_3 < 0,01$) за счет более выраженного повышения $CD8^+$ - и снижения $CD4^+$ -лимфоцитов, чем при ОФ.

При сравнительной оценке выявлено, что при ограниченных формах туберкулеза исходное количество $CD25^+$ -лимфоцитов в сыворотке крови значимо не отличается от значения показателя у здоровых в контрольной группе ($p_1 = 0,08$). Напротив, у пациентов с распространенными формами отмечено повышение как относительного ($p_2 = 0,02$), так и абсолютного (в 2 раза) содержания $CD25^+$ -лимфоцитов ($p_2 < 0,001$) по сравнению с контролем. Одновременно при распространенном характере туберкулезного воспаления в легких относительный и абсолютный уровни $CD25^+$ -лимфоцитов в сыворотке крови были выше в сравнении с аналогичными показателями у пациентов, имеющих ограниченный туберкулезный процесс ($p_3 = 0,03$, $p_3 = 0,02$).

Фагоцитоз является непосредственной реакцией, позволяющей элиминировать микобактерию из организма. При сравнительном анализе значения фагоцитарного индекса у пациентов с ОФ туберкулеза и в контрольной группе выявлены значимые различия в сторону его повышения ($p_1 < 0,05$). Напротив, при распространенных формах туберкулеза установлено снижение фагоцитарного индекса в сравнении с таковым показателем у здоровых лиц ($p_2 = 0,04$) и у пациентов с ОФ заболевания ($p_3 < 0,01$). При анализе интенсивности фагоцитоза отмечено значимое повышение фагоцитарного числа у пациентов с ограниченным специфическим процессом по сравнению с таковым у здоровых лиц ($p_1 < 0,01$). Одновременно при сравнительном анализе исходных значений ФЧ у пациентов с разной протяженностью воспалительного процесса в легких выявлены значимые различия. Так, при РФ ТБ значение ФЧ оказалось на 11,4% ниже, чем при ОФ ($p_3 = 0,04$).

Таким образом, у пациентов с распространенными формами туберкулеза отмечен недостаточный уровень активации фагоцитирующих клеток (снижение показателя ФЧ), сопряженный со сниженной активацией $CD4^+$ -лимфоцитами. На этом фоне отмечена активация менее эффективной в отношении МБТ цитотоксической активности лимфоцитов. В то же время иммунологические сдвиги при ограниченных формах туберкулеза менее выражены в сравнении с контрольными значениями показателей клеточного иммунитета и фагоцитоза в группе здоровых лиц и более значимы у пациентов с распространенными формами заболевания.

3.2 Оценка роли цитокинов в механизме специфического иммунитета при туберкулезе легких

Основными цитокинами, определяющими своеобразие регуляторных свойств Th1- и Th2-лимфоцитов, являются, соответственно, IFN- γ (Th1) и IL-4 (Th2). IFN- γ известен как главный медиатор клеточного ответа в виде гиперчувствительности замедленного типа, активатор функции цитотоксических лимфоцитов, ЕК и макрофагов. IL-4 необходим для полноценного антителообразования с переключением синтеза антител IgM на все остальные изотопы, включая IgE [76]. Поддержание баланса

Th1/Th2 зависит от соотношения цитокинов в микроокружении клеток. Тип иммунного ответа при туберкулезной инфекции контролируется балансом между провоспалительными (IFN- γ) и противовоспалительными (IL-4) цитокинами.

При сравнительной оценке исходного уровня IFN- γ в сыворотке крови установлено его повышение в 1,4 раза у пациентов с ограниченными формами туберкулеза в сравнении с обследованными контрольной группы ($p_1 < 0,01$) (таблица 3.2).

При распространенных формах туберкулеза, напротив, содержание IFN- γ было ниже в 1,4 раза, чем у здоровых ($p_2 = 0,02$), и в 1,9 раза меньше в сравнении с пациентами, имеющими ограниченный процесс ($p_3 < 0,01$).

При сравнительном анализе уровня IL-4 в сыворотке крови у пациентов с разной распространенностью туберкулеза легких наблюдалась иная картина. Установлено, что исходная концентрация IL-4 в сыворотке крови у пациентов с туберкулезом легких ниже, чем у здоровых в контрольной группе: при ОФ – в 6,7 раза ($p_1 < 0,001$), а при РФ – лишь в 1,7 раза ($p_2 < 0,01$). В то же время исходный уровень IL-4 у пациентов с распространенным специфическим процессом в легких оказался в 4 раза выше, чем при ограниченных формах заболевания ($p_3 < 0,001$).

Таблица 3.2. – Исходные показатели уровней IFN- γ и IL-4 в сыворотке крови у пациентов с ограниченными и распространенными формами туберкулеза

Наименование показателя	Контрольная группа, n=33	Пациенты с туберкулезом легких		Р
		ограниченные формы, n=31	распространенные формы, n=66	
Сывороточный показатель IFN- γ , пг/мл	194,1 (77,7-596,4)	272,3 (94,3-918,3)	141,8 (48,6-267,5)	$p_1 < 0,01$ $p_2 = 0,02$ $p_3 < 0,01$
Сывороточный показатель IL-4, пг/мл	15,3 (12,8-24,7)	2,3 (1,8-2,9)	9,2 (3,1-15,3)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,001$
Коэффициент соотношения IFN- γ /IL-4	10,2 (4,2-27,1)	109,6 (56,2-180)	18,0 (7,4-54,6)	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,03$ $p_3 < 0,001$

Примечание – сравнение групп: p_1 , p_2 – контрольной группы и групп пациентов с ограниченными и распространенными формами туберкулеза, соответственно, p_3 – сравнение групп пациентов с туберкулезом легких; Mann-Whitney U-test

Отмеченные изменения содержания цитокинов в сыворотке крови обследованных в ответ на специфический процесс отразились на величине коэффициента соотношения $IFN-\gamma/IL-4$. Значение этого показателя у пациентов с туберкулезом в обеих сравниваемых группах было выше, чем у здоровых, однако кратность увеличения разная. Так, в сравнении с контролем значение $IFN-\gamma/IL-4$ при ОФ было в 10,7 раза выше ($p_1 < 0,001$), а при РФ – лишь в 1,8 раза ($p_2 = 0,03$). Одновременно при ограниченном туберкулезном воспалении в легких значение коэффициента $IFN-\gamma/IL-4$ оказалось в 6,1 раза выше, чем в группе пациентов, имеющих распространенный специфический процесс ($p < 0,001$).

Таким образом, полученные данные об исходном низком уровне $IFN-\gamma$ и относительно высокой концентрации $IL-4$ у пациентов с распространенными формами туберкулеза легких (в сравнении с таковыми показателями у пациентов с ограниченными формами заболевания) позволяют говорить о выраженном дисбалансе между $Th1$ и $Th2$ типами иммунного ответа, что проявилось в значении коэффициента соотношения $IFN-\gamma/IL-4$.

3.3 Сравнительная оценка гематологических показателей и показателей адаптационных реакций организма у пациентов с туберкулезом легких

При оценке исходных показателей гемограммы у пациентов с распространенными формами туберкулеза установлено повышение содержания лейкоцитов в 1,5 раза относительно здоровых лиц контрольной группы ($p < 0,001$) и в 1,9 раза больше, чем значение показателя в группе с ограниченными формами заболевания ($p < 0,001$) (таблица 3.3). При распространенном характере специфического воспаления наблюдалось повышение как относительного, в 3,5 раза ($p < 0,001$), так и абсолютного, в 3,7 раза ($p < 0,001$), содержания палочкоядерных нейтрофилов, что привело к повышению в 2,5 раза общего количества гранулоцитов ($p < 0,001$) в сравнении с ограниченными формами туберкулеза.

Одновременно величина показателя СОЭ при распространенных формах туберкулеза в 3,9 раза превышала его значение у пациентов с ограниченными формами ($p < 0,001$) и в 4,5 раза в сравнении со значением данного показателя в контрольной

группе ($p < 0,001$). Сравнительный анализ ГПИ при туберкулезе показал, что при распространенном специфическом процессе его значение в 2,7 раза превышает показатель в группе пациентов, имеющих ограниченное воспаление в легких ($p < 0,001$). Другие гематологические показатели у обследованных в группах находились в пределах нормы и не отличались от таковых у здоровых лиц.

Таблица 3.3. – Исходные показатели гемограммы и эндогенной интоксикации у пациентов с распространенными и ограниченными формами туберкулеза легких

Наименование показателя	Контрольная группа, n=33	Пациенты с туберкулезом легких		P
		ограниченные формы, n=33	распространенные формы, n=66	
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	6,6 (5,1-8,4)	5,1 (4,5-6,2)	9,6 (5,1-10,4)	$p_1=0,4$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	3 (2-6)	2 (1-3)	7 (2-10)	$p_1=0,07$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Палочкоядерные нейтрофилы (абс. число)	0,21 (0,09-0,42)	0,1 (0,05-0,15)	0,37 (0,09-0,62)	$p_1=0,06$ $p_2<0,01$ $p_3<0,001$
Гранулоциты (абс. число)	3,48 (3-4,7)	3,04 (2,45-3,5)	7,55 (6,35-8,85)	$p_1=0,6$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Агранулоциты (абс. число)	3,1 (2,8-3,4)	2,13 (1,8-2,75)	1,7 (1,54-2,5)	$p_1=0,2$ $p_2=0,2$ $p_3=0,5$
СОЭ (мм/ч)	6 (3-10)	7 (3-12)	27 (11-40)	$p_1=0,8$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
ГПИ	0,53 (0,41-0,89)	0,42 (0,16-0,73)	1,14 (0,53-2,19)	$p_1=0,06$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$

Примечание – сравнение групп: p_1 , p_2 – контрольной группы и групп пациентов с ограниченными и распространенными формами туберкулеза, соответственно, p_3 – сравнение групп пациентов с туберкулезом легких; Mann-Whitney U-test

Количественно-качественную характеристику лейкограммы определяют типы адаптационных реакций организма. Этот простой и высоко достоверный диагностический критерий

используется для оценки функционального состояния защитных сил организма, нарушенного гомеостаза и реактивности у пациентов с туберкулезом легких [23, 24]. При сравнительной оценке АР при данном заболевании выявлена зависимость частоты разных типов АР от распространенности специфического процесса. Так, при РФ туберкулеза легких исходно отмечен высокий уровень неполноценных типов адаптационных реакций – 65,2%, против 32,3% при его ограниченных формах, $p=0,002$ (таблица 3.4).

Таблица 3.4. – Исходный характер адаптационных реакций организма у пациентов с распространенными и ограниченными формами туберкулеза

Наименование показателя	Контроль- ная группа, n=33		Пациенты с туберкулезом легких				P
			ограниченные формы, n=31		распространенные формы, n=66		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
РС	-	-	2	6,5	14	21,2	p ₁ =0,1 p ₂ =0,004 p ₃ =0,07
РП	-	-	1	3,2	3	4,6	p ₁ =0,3 p ₂ =0,2 p ₃ =0,7
РАН	5	15,2	7	22,6	18	27,3	p ₁ =0,4 p ₂ =0,2 p ₃ =0,6
РТН	1	3	-	-	8	12,1	p ₁ =0,3 p ₂ =0,1 p ₃ =0,04
Всего неполноцен- ных реакций	6	18,2	10	32,3	43	65,2	p ₁ =0,2 p ₂ <0,001 p ₃ =0,002
РТ	5	15,2	6	19,3	7	10,6	p ₁ =0,7 p ₂ =0,5 p ₃ =0,2
РА	22	66,6	15	48,4	16	24,2	p ₁ =0,1 p ₂ <0,001 p ₃ =0,02
Всего полноценных реакций	27	81,8	21	67,7	23	34,8	p ₁ =0,2 p ₂ <0,001 p ₃ =0,002

Примечание – сравнение групп: p_1 , p_2 – контрольной группы и групп пациентов с ограниченными и распространенными формами туберкулеза, соответственно, p_3 – сравнение групп пациентов с туберкулезом легких; Mann-Whitney U-test

Общее количество неполноценных типов адаптационных реакций при распространенном характере туберкулезного воспаления в легких исходно было в 2 раза выше, чем при ограниченном процессе ($p=0,002$), и в 3,6 раза выше в сравнении с аналогичным показателем у здоровых в контрольной группе ($p<0,001$). Отмечено, что распространенный специфический процесс в легких на 14,7% чаще, чем ограниченный, приводил к выраженному снижению абсолютного количества лимфоцитов ($<1,2 \cdot 10^9/\text{л}$) и развитию РС ($p=0,07$).

Исходно уровень полноценных типов адаптационных реакций при ограниченных формах туберкулеза и у здоровых лиц значимо не различался. В то же время процент полноценных типов АР при распространенном процессе был ниже как в сравнении с пациентами, имеющими ОФ туберкулеза, так и со здоровыми лицами в контрольной группе ($p=0,002$, $p<0,001$).

Отмеченные изменения в характере АР при распространенных формах туберкулеза отражают нарушения динамического гомеостаза в организме этой группы пациентов в ответ на специфический процесс, и свидетельствуют об исходно низком уровне неспецифической резистентности.

3.4 Сравнительная оценка показателей иммунитета и гемограммы у пациентов с распространенными формами лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза

Одна из серьезных проблем современной фтизиатрии – лекарственная устойчивость МБТ к противотуберкулезным лекарственным средствам.

Нами также проанализированы показатели иммунитета и типы адаптационных реакций организма при распространенном лекарственно-чувствительном и лекарственно-устойчивом туберкулезе легких.

Указанные выше изменения, характеризующие иммунный дисбаланс показателей клеточного иммунитета, про- и противовоспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-4) и типов АР организма сохраняются в группах пациентов с РФ ЛЧ-ТБ и МЛУ-ТБ.

В результате сравнительного анализа исходных (до начала терапии) значений изученных показателей значимых различий не выявлено (таблицы 3.5–3.7).

Таблица 3.5. – Сравнительная оценка исходных показателей клеточного иммунитета и фагоцитоза у пациентов с распространенными формами лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза

Наименование показателя	Пациенты с распространенными формами туберкулеза		p
	ЛЧ-ТБ, n=34	МЛУ-ТБ, n=32	
Т-лимфоциты CD3 ⁺ , %	38 (29-49)	35 (30-44)	0,9
Т-лимфоциты CD3 ⁺ , абс. число	0,76 (0,55-1,09)	0,82 (0,57-1,15)	0,9
Т-хелперы CD4 ⁺ , %	27 (21-40)	28 (20-33)	0,9
Т-хелперы CD4 ⁺ , абс. число	0,57 (0,39-0,98)	0,52 (0,43-0,95)	0,8
Т-цитотоксические – CD8 ⁺ , %	23 (19-31)	23 (19-29)	0,9
Т-цитотоксические – CD8 ⁺ , абс. число	0,46 (0,36-0,88)	0,5 (0,41-0,82)	0,8
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,09 (1,0-1,25)	1,09 (0,96-1,26)	0,7
Т-лимфоциты – CD25 ⁺ , %	22 (15-32)	23 (16-33)	0,3
Т-лимфоциты – CD25 ⁺ , абс. число	0,44 (0,27-0,7)	0,56 (0,36-0,73)	0,3
Фагоцитарный индекс, %	62 (50-72)	59 (42-75)	0,7
Фагоцитарное число	6,8 (5,9-8,0)	7,05 (5,7-7,9)	0,9

Примечание – p – Mann-Whitney U-test

Таблица 3.6. – Показатели исходных уровней IFN-γ и IL-4 в сыворотке крови у пациентов с распространенными формами лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза

Наименование показателя	Пациенты с распространенными формами туберкулеза		p
	ЛЧ-ТБ, n=34	МЛУ-ТБ, n=32	
Сывороточный показатель IFN-γ, пг/мл	138,7 (47,1-601,3)	157,4 (57,7-322,8)	0,7
Сывороточный показатель IL-4, пг/мл	9,5 (2,6-23,2)	13,1 (9,1-30,7)	0,8
Коэффициент соотношения IFN-γ/IL-4	14,5 (2,6-18,5)	12,4 (3,1-15,6)	0,3

Примечание – p – Mann-Whitney U-test

Таблица 3.7. – Исходный характер типов адаптационных реакций организма у пациентов с распространенными формами лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза

Наименование показателя	Пациенты с распространенными формами туберкулеза				Р
	ЛЧ-ТБ, n=34		МЛУ-ТБ, n=32		
	абс.	%	абс.	%	
РС	7	21,8	8	23,5	0,9
РП	1	3,1	2	6,0	0,6
РАН	10	31,3	8	23,5	0,5
РТН	4	12,5	8	8,8	0,6
<i>Всего неполноценных реакций</i>	22	68,7	21	61,8	0,6
РТ	2	6,3	4	11,7	0,4
РА	8	25	9	26,5	0,9
<i>Всего полноценных реакций</i>	10	31,3	13	38,2	0,6

Примечание – р – Fisher exact test «two tailed»

Наряду с этим анализ частоты отдельных типов адаптационных реакций организма показал, что исходно при РФ туберкулеза независимо от спектра лекарственной чувствительности возбудителя отмечался высокий процент неполноценных типов АР: 68,7% и 61,8%, соответственно, в группах с ЛЧ-ТБ и с МЛУ-ТБ ($p=0,2$) (таблица 3.7). Среди неполноценных типов реакций отмечалась высокая частота реакций стресса – 21,8% и 23,5% ($p=0,9$) – и неполноценных реакций активации – 31,3% и 23,5% ($p=0,5$), соответственно, в группах с ЛЧ-ТБ и МЛУ-ТБ. Количество полноценных типов АР организма не зависело от лекарственной чувствительности и устойчивости МБТ, как и в общей группе пациентов с РФ туберкулеза, было низким и составило 31,3% и 38,2% в группах ($p=0,6$).

Проведенный сравнительный анализ данных гемограммы и ГПИ у пациентов с распространенными формами лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза, полученных при первичном обследовании, не выявил значимых различий в вышеуказанных показателях (таблица 3.8).

Таблица 3.8. – Исходные показатели гемограммы у пациентов с распространенными формами лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза

Наименование показателя	Пациенты с распространенными формами туберкулеза		p
	ЛЧ-ТБ, n=34	МЛУ-ТБ, n=32	
Эритроциты ($10^{12}/л$)	4,19 (3,74-4,6)	4,18 (3,78-4,7)	0,5
Гемоглобин (г/л)	138 (126-147)	137 (127-151)	0,9
Лейкоциты ($10^9/л$)	6,5 (5,3-8,4)	6,7 (4,8-8,4)	0,6
Эозинофилы (%)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,9
Эозинофилы (абс. число)	0,12 (0,07-0,21)	0,13 (0,06-0,2)	0,9
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	4 (2-7)	4 (2-7)	0,8
Палочкоядерные нейтрофилы (абс. число)	0,28 (0,1-0,51)	0,26 (0,09-0,52)	0,8
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	62 (54-68)	62 (57-68)	0,9
Сегментоядерные нейтрофилы (абс. число)	4,02 (3,02-5,1)	3,89 (2,9-5,03)	0,6
Лимфоциты (%)	26 (19-32)	25 (19-34)	0,7
Лимфоциты (абс. число)	1,63 (1,26-2,1)	1,58 (1,22-1,98)	0,6
Моноциты (%)	6 (3-9)	4 (2-8)	0,3
Моноциты (абс. число)	0,37 (0,24-0,55)	0,39 (0,16-0,57)	0,2
СОЭ (мм/ч)	28 (14-39)	24 (9,5-41,5)	0,4
ГПИ	1,19 (0,53-2,3)	0,97 (0,56-2,17)	0,9

Примечание – p – Mann-Whitney U-test

Таким образом, при сравнительной оценке показателей иммунитета выявлены выраженные изменения в ответ на специфический процесс у пациентов с распространенными формами туберкулеза легких. Установлено, что у пациентов с распространенными формами туберкулеза легких по сравнению со здоровыми лицами из контрольной группы отмечено уменьшение относительного уровня $CD3^+$ - ($p_2 < 0,001$), $CD4^+$ - ($p_2 < 0,01$) и повышение абсолютного количества $CD8^+$ -лимфоцитов ($p_2 < 0,01$), что привело к снижению (на 25%) соотношения $CD4^+/CD8^+$ ($p_2 < 0,01$). При РФ установлена высокая экспрессия рецепторов

к IL-2 (CD25⁺) в сравнении с аналогичным показателем у здоровых в контрольной группе ($p_2 < 0,001$). Отмечено, что снижение общего количества Т-лимфоцитов, дисбаланс субпопуляций CD4⁺-, CD8⁺-, CD25⁺-лимфоцитов сочетается со снижением фагоцитарного индекса ($p_2 = 0,04$).

В то же время иммунологические сдвиги при ограниченных формах туберкулеза менее выражены в сравнении с контрольными значениями показателей клеточного иммунитета и фагоцитоза у здоровых лиц.

Одновременно показано, что значения иммунологических показателей зависят от распространенности туберкулезного воспаления в легких. Так, развитие РФ заболевания в сравнении с ОФ сопровождается: повышением относительного уровня CD8⁺ ($p_3 = 0,04$), относительного и абсолютного количества CD25⁺-лимфоцитов ($p_3 = 0,03$, $p_3 = 0,02$), уменьшением значения CD4⁺/CD8⁺ ($p_3 < 0,01$) и снижением показателей фагоцитоза: ФИ ($p_3 < 0,01$) и ФЧ ($p_3 = 0,04$).

При РФ туберкулеза, в сравнении с ограниченными, установлен исходно низкий уровень эндогенного IFN- γ ($p < 0,01$) при относительно высокой концентрации IL-4 ($p < 0,001$), что привело к снижению в 6,1 раза величины коэффициента IFN- γ /IL-4 ($p < 0,001$) и свидетельствует о наличии выраженного дисбаланса между Th1 и Th2 типами иммунного ответа.

При анализе гемограммы у пациентов с распространенными формами туберкулеза по сравнению с ОФ выявлено повышение общего количества лейкоцитов в 1,9 раза ($p < 0,001$) в сочетании с увеличением содержания палочкоядерных нейтрофилов ($p < 0,001$) и общего количества гранулоцитов ($p < 0,001$). При РФ установлено также выраженное увеличение показателей СОЭ – в 3,9 раза ($p < 0,001$) и ГПИ – в 2,7 раза по сравнению с их значением в группе пациентов, имеющих ограниченное специфическое воспаление в легких ($p < 0,001$). Отмечено, что у пациентов с распространенными формами туберкулеза исходно высокий процент неполноценных типов адаптационных реакций – 65,2% против 32,3% при ограниченных формах ($p = 0,002$).

Описанные выше изменения и тенденции сохраняются при распространенных формах туберкулеза независимо от спектра лекарственной устойчивости МБТ к ПТЛС. При сравнительной

оценке показателей клеточного иммунитета, фагоцитоза, содержания цитокинов (IFN- γ и IL-4), показателей гемограммы и типов адаптационных реакций организма значимых различий в группах с лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым (МЛУ-ТБ) распространенным туберкулезом легких не выявлено.

Суммируя изложенное выше, есть основания утверждать, что развитие туберкулезного процесса в легких с распространенным характером специфического воспаления происходит на фоне дисбаланса Т-клеточного иммунитета и цитокинов (с выраженным снижением уровня IFN- γ), что указывает на перспективность использования индукторов интерферона в комплексном лечении пациентов этой категории с целью повышения ее эффективности. Следует отметить, что опыт применения индуктора интерферона – меглюмина акридонацетата – в терапии туберкулеза пока незначителен. Кроме того, его применение во фтизиатрии проводится эмпирически, с расчетом на общебиологические иммунологические механизмы, без персонифицированного подхода к пациенту.

Таким образом, полученные в ходе первой части клинического исследования результаты послужили обоснованием для назначения меглюмина акридонацетата, как индуктора интерферона, пациентам с распространенными формами туберкулеза легких. Однако прежде чем использовать препарат в клинической практике, следует провести оценку его влияния на течение экспериментального туберкулеза.

Глава 4

ВЛИЯНИЕ МЕГЛЮМИНА АКРИДОНАЦЕТАТА НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Оценка влияния индуктора эндогенного интерферона – меглюмина акридонацетата – на течение экспериментального туберкулеза проведена в двух сериях опытов: на экспериментальной модели лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза. Проведение эксперимента согласуется с рекомендациями National Institutes of Health по исследованию туберкулеза: «...считать моделирование инфекции на лабораторных животных, и прежде всего на мышах методом выбора для анализа патогенеза, иммунного ответа и медикаментозного влияния на него...» [252].

4.1 Влияние меглюмина акридонацетата на течение экспериментального лекарственно-устойчивого туберкулеза

Инокуляция животным клинического изолята МБТ № 5419 вызывала клиническую картину генерализованного туберкулеза с преимущественным поражением легких. К моменту промежуточного забоя через 4 недели после инфицирования в легких зараженных нелеченых животных визуализировались многочисленные сливные милиарные очаги специфического воспаления, что отражено в высоких значениях индекса поражения легких – $3,29 \pm 0,04$ усл. ед. (таблица 4.1). Под влиянием этиотропной терапии в этот срок отмечено некоторое снижение показателей тяжести течения инфекции: коэффициента массы легких – в 1,2 раза (с $1,68 \pm 0,2$ усл. ед. в контроле заражения до $1,38 \pm 0,23$ усл. ед.), индекса поражения легких – в 1,2 раза (с $3,29 \pm 0,04$ до $2,79 \pm 0,09$). Зарегистрировано также достоверное увеличение клиренса легких от МБТ (в 12,1 раза, $166,2 \pm 20,6$ КОЕ $\times 10^3$ против $13,75 \pm 2,3$ КОЕ $\times 10^3$, $p < 0,001$).

Отмечен прирост индексов эффективности по всем исследуемым показателям: по коэффициенту массы легких – +17,9%, по индексу поражения легких – +15,2%, по коэффициенту массы селезенки – +8,5%, по высеваемости МБТ из легких – +91,7%. Необходимо отметить, что в группе с назначением меглюмина

акридонацетата в дозе 3,6 мг/кг наблюдался прирост ИЭ по коэффициенту массы легких +2,9% и бактериовыделению +3,3%. В то же время у мышей, леченых меглюмина акридонацетатом в дозе 7,2 мг/кг, по этим параметрам ИЭ был отрицательным: -13,8% и -4,0%, соответственно. Приведенные данные позволяют говорить о преимуществах применения меньшей дозы меглюмина акридонацетата (3,6 мг/кг) уже на этом сроке терапии.

Таблица 4.1. – Показатели тяжести течения туберкулезной инфекции у мышей, зараженных *M. tuberculosis* № 5419, через 4 недели комплексной терапии с включением меглюмина акридонацетата

Группа, условия опыта	Коэффициент массы легких, усл. ед.	Индекс поражения легких, усл. ед.	Коэффициент массы селезенки, усл. ед.	Число КОЕ ($\times 10^3$)
Контроль заражения, n=6	1,68 $\pm$ 0,2	3,29 $\pm$ 0,04	1,06 $\pm$ 0,1	166,2 $\pm$ 20,6
Контроль химиотерапии, n=6	1,38 $\pm$ 0,23 p ₂₋₃ >0,05	2,79 $\pm$ 0,09 p ₂₋₃ >0,05	0,97 $\pm$ 0,08 p ₂₋₃ >0,05	13,75 $\pm$ 2,3 p ₂₋₃ <0,001
ИЭ*, %	+17,9	+15,2	+8,5	+91,7
Химиотерапия + меглюмина акридонацетат 3,6 мг/кг, n=6	1,34 $\pm$ 0,16 p ₂₋₄ >0,05 p ₃₋₄ >0,05	2,38 $\pm$ 0,13 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,05	1,05 $\pm$ 0,08 p ₂₋₄ >0,05 p ₃₋₄ >0,05	13,3 $\pm$ 2,1 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ >0,05
ИЭ**, %	+2,9	+14,7	-8,2	+3,3
Химиотерапия + меглюмина акридонацетат 7,2 мг/кг, n=6	1,57 $\pm$ 0,05 p ₂₋₅ >0,05 p ₃₋₅ >0,05 p ₄₋₅ >0,05	2,33 $\pm$ 0,09 p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,01 p ₄₋₅ >0,05	1,18 $\pm$ 0,15 p ₂₋₅ >0,05 p ₃₋₅ >0,05 p ₄₋₅ >0,05	14,3 $\pm$ 0,45 p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ >0,05 p ₄₋₅ >0,05
ИЭ**, %	-13,8	+16,5	-21,6	-4,0

Примечания:

1 – сравнение групп: p₂₋₃ – контроля заражения и контроля химиотерапии; p₂₋₄ – контроля заражения и группы зараженных животных, получавших химиотерапию+меглюмина акридонацетат в дозе 3,6 мг/кг; p₃₋₄ – контроля химиотерапии и группы зараженных животных, получавших химиотерапию+меглюмина акридонацетат в дозе 3,6 мг/кг; p₂₋₅ – контроля заражения и группы зараженных животных, получавших химиотерапию+меглюмина акридонацетат в дозе 7,2 мг/кг; p₃₋₅ – контроля химиотерапии и группы зараженных животных, получавших химиотерапию+ меглюмина акридонацетат в дозе 7,2 мг/кг; p₄₋₅ – групп зараженных животных, получавших химиотерапию+меглюмина акридонацетат в дозах 3,6 и 7,2 мг/кг; t-test for independent samples;

2 – ИЭ* – по отношению к группе контроля заражения; ИЭ** – по отношению к группе контроля химиотерапии

По окончании эксперимента (через 8 недель) у животных, получавших меглюмина акридонацетат, зарегистрировано значимое уменьшение индексов поражения легких (таблица 4.2).

Таблица 4.2. – Показатели тяжести течения туберкулезной инфекции у мышей, зараженных *M. tuberculosis* № 5419, через 8 недель комплексной терапии с включением меглюмина акридонацетата

Группа, условия опыта	Коэффициент массы легких, усл. ед.	Индекс поражения легких, усл. ед.	Коэффициент массы селезенки, усл. ед.	Число КОЕ ($\times 10^3$)
Контроль заражения, n=6	2,38 $\pm$ 0,15	3,25 $\pm$ 0,05	1,06 $\pm$ 0,08	184,3 $\pm$ 19,4
Контроль химиотерапии, n=6	1,29 $\pm$ 0,12 p ₂₋₃ <0,001	2,7 $\pm$ 0,05 p ₂₋₃ <0,001	0,9 $\pm$ 0,09 p ₂₋₃ >0,05	12,0 $\pm$ 0,9 p ₂₋₃ <0,05
ИЭ*, %	+45,8	+16,9	+15,1	+93,5
Химиотерапия + меглюмина акридонацетат 3,6 мг/кг, n=6	1,12 $\pm$ 0,07 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ >0,05	2,05 $\pm$ 0,11 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	0,97 $\pm$ 0,11 p ₂₋₄ >0,05 p ₃₋₄ >0,05	7,5 $\pm$ 1,3 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,02
ИЭ**, %	+13,2	+27,1	-7,8%	+37,5
Химиотерапия + меглюмина акридонацетат 7,2 мг/кг, n=6	1,3 $\pm$ 0,18 p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ >0,05 p ₄₋₅ >0,05	2,15 $\pm$ 0,21 p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,05 p ₄₋₅ >0,05	0,98 $\pm$ 0,08 p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ >0,05 p ₄₋₅ >0,05	8,72 $\pm$ 1,28 p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ >0,05 p ₄₋₅ >0,05
ИЭ**, %	-0,8	+20,4	-8,9	+27,3

Примечания:

1 – сравнение групп: p₂₋₃ – контроля заражения и контроля химиотерапии; p₂₋₄ – контроля заражения и группы зараженных животных, получавших химиотерапию+меглюмина акридонацетат в дозе 3,6 мг/кг; p₃₋₄ – контроля химиотерапии и группы зараженных животных, получавших химиотерапию+меглюмина акридонацетат в дозе 3,6 мг/кг; p₂₋₅ – контроля заражения и группы зараженных животных, получавших химиотерапию +меглюмина акридонацетат в дозе 7,2 мг/кг; p₃₋₅ – контроля химиотерапии и группы зараженных животных, получавших химиотерапию+меглюмина акридонацетат в дозе 7,2 мг/кг; p₄₋₅ – групп зараженных животных, получавших химиотерапию+меглюмина акридонацетат в дозах 3,6 и 7,2 мг/кг; t-test for independent samples;

2 – ИЭ* – к группе контроля заражения; ИЭ** – к группе контроля химиотерапии

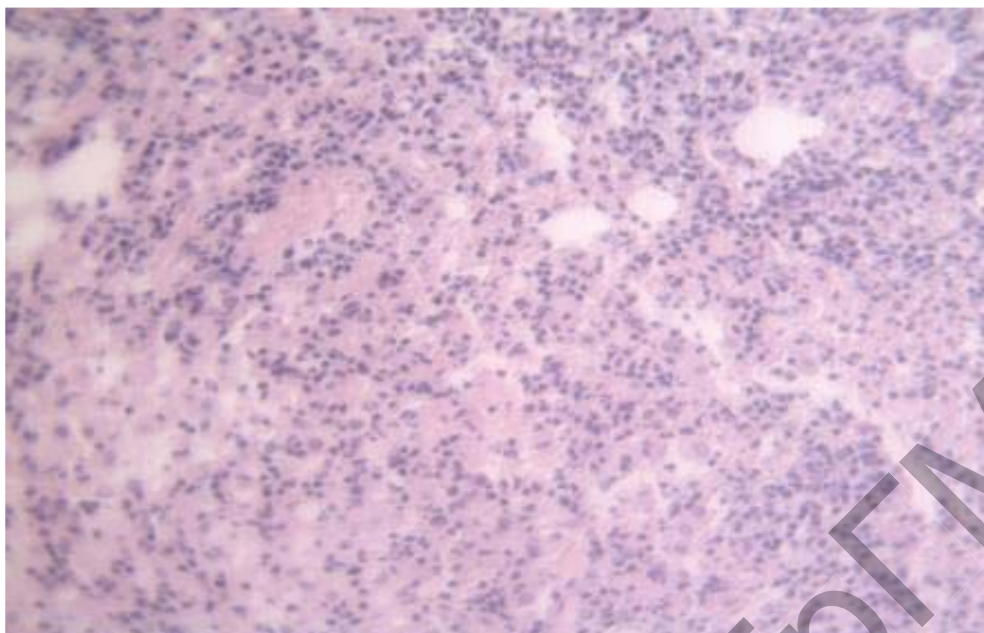
Значения показателя составили в группе с назначением меглюмина акридонацетата в дозе 3,6 мг/кг $2,05 \pm 0,11$ усл. ед. и в группе леченых меглюмина акридонацетатом в дозе 7,2 мг/кг, – $2,15 \pm 0,21$ усл. ед. против $2,7 \pm 0,05$ усл. ед. у мышей контроля лечения, $p < 0,001$ и $p < 0,05$, соответственно. Прирост индекса эффективности – $+27,1\%$ и $+20,4\%$, соответственно.

При бактериологическом исследовании выявлено, что меглюмина акридонацетат в дозе 3,6 мг/кг в 1,6 раза повышал клиренс МБТ из легких зараженных животных ($7,5 \pm 1,3$ КОЕ $\times 10^3$ против $12,0 \pm 0,9$ КОЕ $\times 10^3$ в группе контроля лечения, $p < 0,02$). Индекс эффективности составил $+37,5\%$. На этом сроке эксперимента большая доза меглюмина акридонацетата (7,2 мг/кг) также была менее эффективной. Снижение бактериологических показателей в этой группе мышей было незначимым. Приведенные данные продемонстрировали, что меглюмина акридонацетат в обеих рекомендованных дозах оказал раннее положительное влияние на эффективность этиотропной терапии. Наиболее оптимальным было его использование в дозе 3,6 мг/кг.

При гистологическом исследовании срезов легких, проведенном через 10,5 недель после заражения (8 недель от начала комплексной терапии), у инфицированных нелеченых мышей в легочной паренхиме выявлено большое количество свежих инфильтративных изменений. Воздушность легочной ткани практически у всех животных была снижена значительно, более чем на 50% площади срезов. Очаги инфильтрации сливались, имели размытые границы без четкой пространственной ориентации клеток (рисунок 4.1).

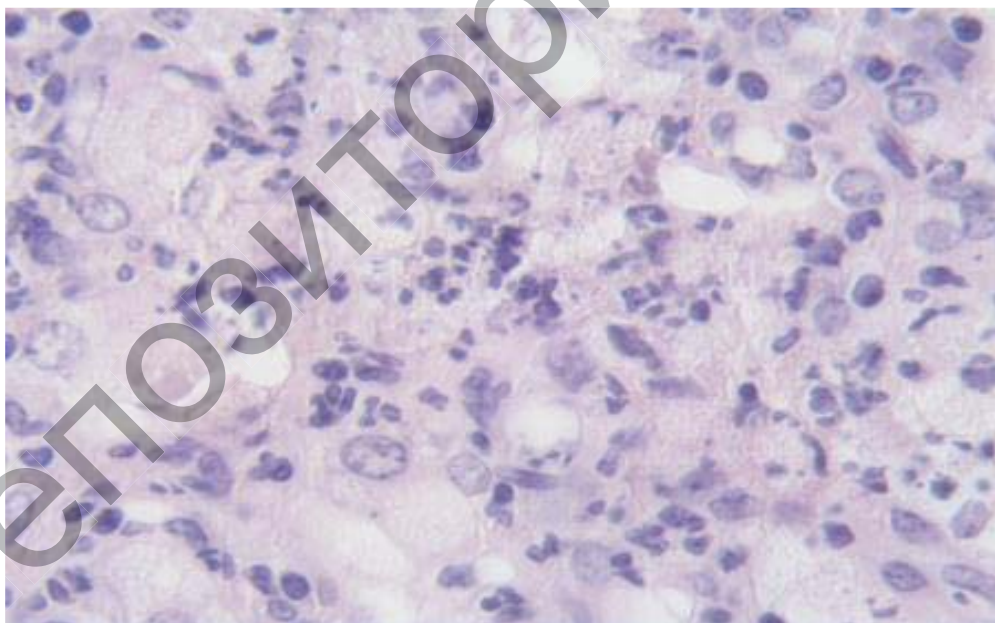
Альвеолы и межалвеолярные перегородки в них заполнены серозным и фибринозным экссудатом и рыхло инфильтрированы лимфоцитами, крупными вакуолизированными (пенистыми) макрофагами и их скоплениями, эпителиоидными клетками, а также нейтрофильными гранулоцитами – признаками альтерации легочной ткани (рисунок 4.2).

В то же время в легочной ткани обнаружены и гранулемы – плотные очаги инфильтрации с четкими границами, где лимфоциты концентрически расположены вокруг крупных скоплений эпителиоидных клеток (рисунок 4.3). Периваскулярные и перибронхиальные инфильтраты были выражены слабо.



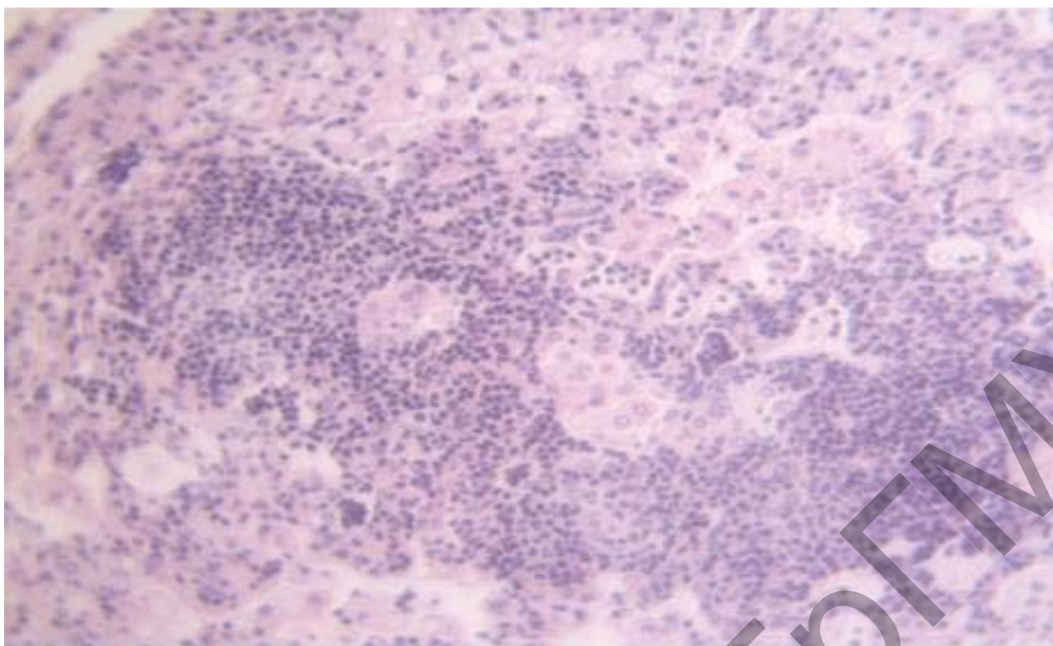
Сливные очаги специфической инфильтрации с размытыми границами
без четкой пространственной ориентации клеток
Окраска гематоксилином и эозином. х 600

**Рисунок 4.1. – Легкие мыши через 10,5 недель после заражения
клиническим изолятом *M. tuberculosis* № 5419**



Наряду с пенистыми макрофагами, лимфоцитами и эпителиоидными клетками
видны скопления распадающихся нейтрофильных гранулоцитов
Окраска гематоксилином и эозином. х 1500

**Рисунок 4.2. – Клеточный состав специфических инфильтратов
в легких мыши через 10,5 недель после заражения
клиническим изолятом *M. tuberculosis* № 5419**



**Лимфоциты в гранулемах концентрически группируются
вокруг крупных скоплений эпителиоидных клеток.
Окраска гематоксилином и эозином. х 600**

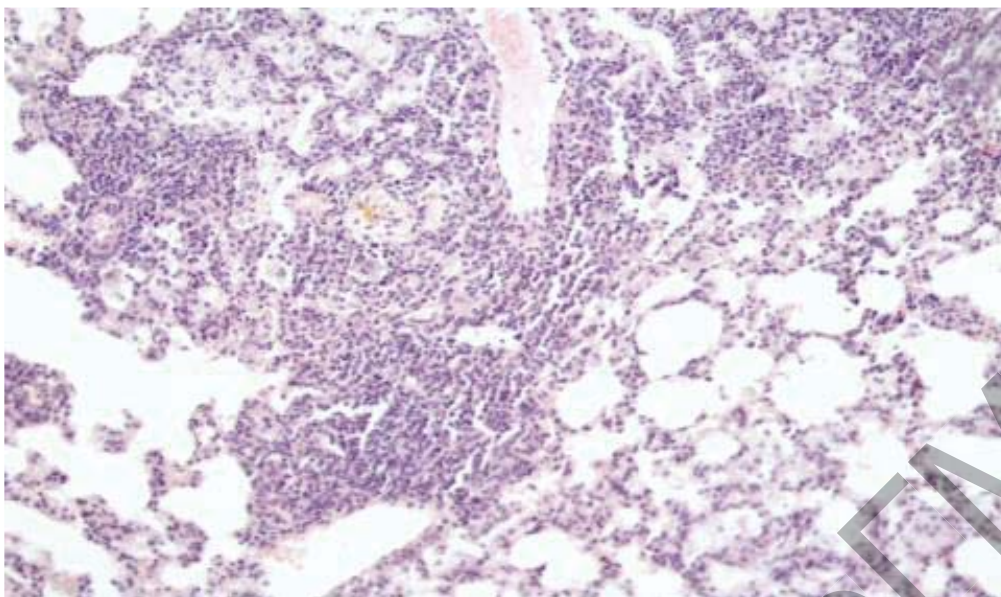
**Рисунок 4.3. – Эпителиоидно-клеточные гранулемы в очагах
специфической инфильтрации мышцы через 10,5 недель
после заражения клиническим изолятом *M. tuberculosis* № 5419**

У всех животных, получавших противотуберкулезные препараты, распространенность туберкулезного процесса была значительно меньшей, чем в контроле заражения. Снижение воздушности легочной ткани более чем на 50% площади срезов отмечалось гораздо реже, специфическое воспаление потеряло сливной характер и было представлено отдельными некрупными очагами инфильтрации (рисунок 4.4).

Инфильтраты состояли из лимфоцитов, макрофагов (в том числе пенистых, собранных в крупные скопления), эпителиальных клеток и их скоплений, единичных нейтрофильных гранулоцитов, скоплений нейтрофильных гранулоцитов.

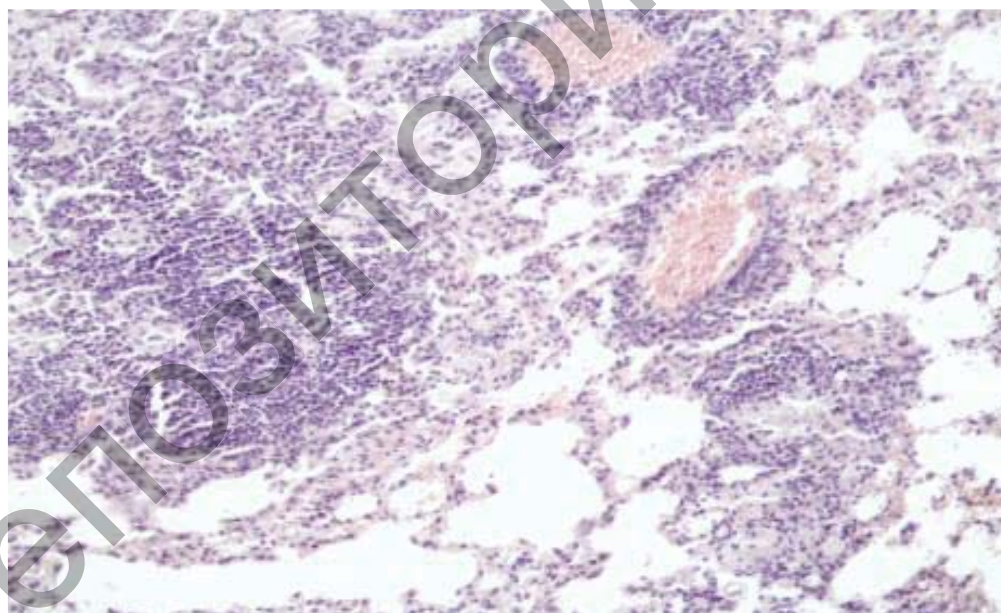
Довольно многочисленные гранулемы в легких всех мышей этой группы содержали крупные скопления эпителиоидных клеток, то есть имели преимущественно эпителиоидно-клеточный характер.

Периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты стали гораздо более крупными, в то время как перибронхиальные оставались выраженными слабо (рисунок 4.5).



Окраска гематоксилином и эозином. х 600

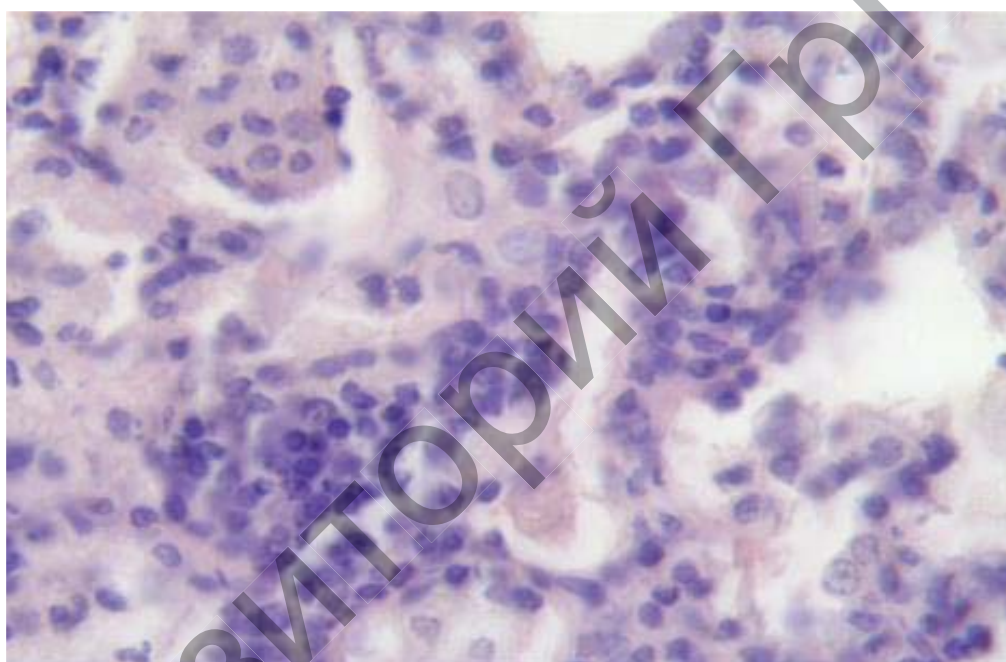
Рисунок 4.4. – Очаг специфической инфильтрации в легких мыши, инфицированной клиническим изолятом *M. tuberculosis* № 5419, через 8 недель терапии противотуберкулезными препаратами



Отчетливая периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация.
Окраска гематоксилином и эозином. х 600

Рисунок 4.5. – Эпителиоидно-клеточные гранулемы и очаги инфильтрации в легких мыши, инфицированной клиническим изолятом *M. tuberculosis* № 5419, через 8 недель терапии противотуберкулезными препаратами

У мышей, получавших на фоне противотуберкулезной терапии меглюмина акридонацетат, наблюдалось снижение распространенности воспалительного процесса в легких. Гистологическая картина в обеих группах животных, получавших иммуномодулятор в разных дозах (3,6 и 7,2 мг/кг), весьма схожая. Практически все инфильтраты были некрупными, не сливающимися. При этом альвеолы инфильтрированы лимфоцитами, макрофагами (в том числе пенистыми, собранными в крупные скопления), эпителиальными клетками и их скоплениями. Нейтрофильных гранулоцитов, являющихся первым признаком альтерации, в составе инфильтратов не обнаружено (рисунок 4.6).



Лимфоидно-макрофагальная инфильтрация.

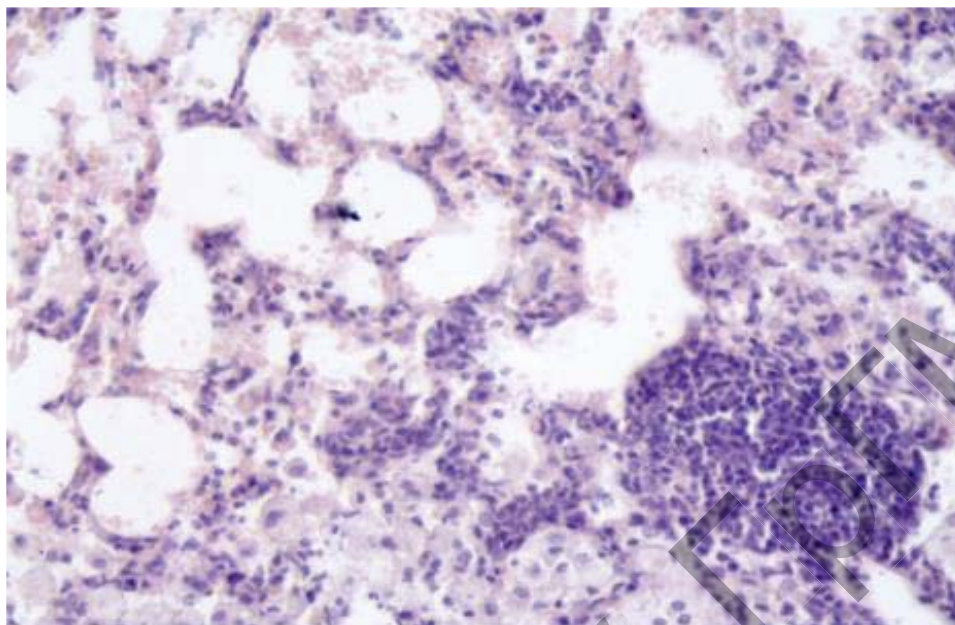
Определяются эпителиоидные клетки.

Окраска гематоксилином и эозином. x1500

Рисунок 4.6. – Клеточный состав специфических инфильтратов в легких мыши, инфицированной клиническим изолятом *M. tuberculosis* № 5419, через 8 недель комплексной терапии с включением меглюмина акридонацетата (3,6 мг/кг)

Гранулемы в легких мышей, леченых меглюмина акридон-ацетатом, изменили свой клеточный состав и состояли в большей степени из лимфоцитов, то есть имели преимущественно лимфоидный характер (рисунок 4.7). Под влиянием меглюмина акридонацетата более выраженной стала лимфогистиоцитарная

инфильтрация, являющаяся одним из признаков стимуляции местной иммунной реакции легких.



Окраска гематоксилином и эозином. х 600

Рисунок 4.7. – Лимфоидная гранулема в легких мыши, инфицированной клиническим изолятом *M. tuberculosis* № 5419, через 8 недель комплексной терапии с включением меглюмина акридонацетата (3,6 мг/кг)

По данным гистологического исследования, использование на фоне противотуберкулезных препаратов меглюмина акридонацетата (3,6 и 7,2 мг/кг) привело к снижению распространенности специфического воспаления в легких и исчезновению его альтеративного компонента. Отмечена активация признаков напряженности местного иммунитета легочной ткани по изменению клеточного состава гранул с преимущественно эпителиоидного на преимущественно лимфоидный.

Анализ особенностей фагоцитоза пМф показал, что у зараженных нелеченых мышей на фоне распространенного туберкулезного поражения легочной ткани (47-й день от момента инфицирования) развивается достоверное угнетение как поглотительной, так и переваривающей способности макрофагов по всем изученным показателям. Так, фагоцитарная активность снизилась в среднем до 21,4% против 55,0% у интактных мышей ($p < 0,01$), фагоцитарное число – до 3,0 дрожжевых клеток против 5,4 дрож-

жевых клеток ($p < 0,01$), ПЗФ – до 35,6 дрожжевых клеток против 178,0 дрожжевых клеток ($p < 0,01$), индекс завершенности фагоцитоза – до 2,1 усл. ед. против 3,26 усл. ед. ($p < 0,01$) (таблица 4.3).

Таблица 4.3. – Показатели фагоцитоза у мышей, зараженных *M. tuberculosis* № 5419, через 4 недели комплексной терапии с включением меглюмина акридонацетата

Группа, условия опыта	Фагоцитарная активность (%)	Фагоцитарное число, кол-во дрожжевых клеток	Показатель завершенности фагоцитоза, кол-во дрожжевых клеток	Индекс завершенности фагоцитоза (усл. ед.)
Интактные, n=6	55,0 (49,0-60,0)	5,4 (4,13-6,2)	178,0 (69,0-267,0)	3,26 (2,67-3,83)
Контроль заражения, n=6	21,4 (15,0-32,0) $p_{1-2} < 0,01$	3,0 (2,69-3,33) $p_{1-2} < 0,01$	35,6 (22,0-49,0) $p_{1-2} < 0,01$	2,1 (1,7-2,9) $p_{1-2} < 0,01$
Контроль химиотерапии, n=6	26,0 (17,0-36,0) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} > 0,05$	3,68 (2,69-5,3) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$	53,7 (31,0-88,0) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$	2,28 (1,77-2,6) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} > 0,05$
Химиотерапия + меглюмина акридонацетат 3,6 мг/кг, n=6	50,8 (34,0-85,0) $p_{1-4} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,01$	4,22 (3,57-5,48) $p_{1-4} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,05$	123,2 (81,0-200,0) $p_{1-4} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,01$	2,49 (1,79-3,78) $p_{1-4} > 0,05$ $p_{2-4} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
Химиотерапия + меглюмина акридонацетат 7,2 мг/кг, n=6	44,0 (30,0-49,0) $p_{1-5} < 0,01$ $p_{2-5} < 0,01$ $p_{3-5} < 0,01$ $p_{4-5} > 0,05$	3,98 (3,04-5,2) $p_{1-5} < 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$ $p_{3-5} > 0,05$ $p_{4-5} > 0,05$	77,2 (29,0-144,0) $p_{1-5} < 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$ $p_{3-5} > 0,05$ $p_{4-5} > 0,05$	2,14 (1,12-3,48) $p_{1-5} < 0,05$ $p_{2-5} > 0,05$ $p_{3-5} > 0,05$ $p_{4-5} > 0,05$

Примечание – сравнение групп: p_{1-2} – контроля заражения и группы интактных животных; p_{1-3} , p_{2-3} – контроля химиотерапии и групп интактных животных, контроля заражения, соответственно; p_{1-4} , p_{2-4} , p_{3-4} – зараженных животных, получавших химиотерапию+меглюмина акридонацетат в дозе 3,6 мг/кг и групп интактных животных, контроля заражения, контроля химиотерапии, соответственно; p_{1-5} , p_{2-5} , p_{3-5} , p_{4-5} – зараженных животных, получавших химиотерапию+меглюмина акридонацетат в дозе 7,2 мг/кг и групп интактных животных, контроля заражения, контроля химиотерапии, зараженных животных, получавших химиотерапию+меглюмина акридонацетат в дозе 3,6 мг/кг, соответственно; t-test for independent samples

Под влиянием этиотропной терапии степень ингибирования фагоцитоза несколько уменьшилась. Через 4 недели от начала терапии у мышей из группы контроля лечения отмечено значимое повышение двух из четырех изученных показателей: фагоцитарного числа (в среднем 3,68 дрожжевых клеток против 3,0 дрожжевых клеток в группе контроля заражения, $p < 0,05$) и показателя завершенности фагоцитоза (53,7 дрожжевых клеток против 35,6 дрожжевых клеток у зараженных нелеченых мышей, $p < 0,05$).

Однако по двум другим параметрам состояния фагоцитоза показатели оставались значимо угнетенными по сравнению с таковыми у здоровых нелеченых мышей (фагоцитарная активность – 26,0% против 55,0%, $p < 0,01$, индекс завершенности фагоцитоза – 2,28 усл. ед. против 3,26 усл. ед., $p < 0,01$) и не отличались от таковых в группе контроля заражения.

Включение меглюмина акридонацетата в дозе 3,6 мг/кг в терапию лекарственно-устойчивого туберкулеза у мышей на сроке 4 недели терапии привело к восстановлению активности клеток макрофагального ряда по трем показателям: фагоцитарная активность повысилась в 2 раза (до 50,8% против 26,0% в контроле лечения, $p < 0,01$), фагоцитарное число – в 1,15 раза (до 4,22 дрожжевых клеток против 3,68 дрожжевых клеток, $p < 0,05$), показатель завершенности фагоцитоза – в 2,3 раза (до 123,2 дрожжевых клеток против 3,68 дрожжевых клеток, $p < 0,05$).

Применение меглюмина акридонацетата в большей дозе (7,2 мг/кг) по сравнению с контролем химиотерапии значимо повысило лишь показатель фагоцитарной активности (до 44,0% против 26,0% в контроле лечения, $p < 0,01$) и только до 80,0% от величин у животных в интактной группе. Остальные параметры оставались на уровне таковых в группе контроля лечения.

По окончании эксперимента у зараженных нелеченых мышей сохранялось глубокое угнетение показателей фагоцитоза пМф: фагоцитарная активность была снижена в 1,6 раза (34,0% против 56,0% у интактных, $p < 0,01$), фагоцитарное число – в 1,6 раза (4,17 дрожжевых клеток против 6,65 дрожжевых клеток, $p < 0,05$), показатель завершенности фагоцитоза – в 4,7 раза (61,8 дрожжевых клеток против 287,7 дрожжевых клеток, $p < 0,01$), индекс завершенности фагоцитоза – в 2 раза (2,03 усл. ед. против 4,11 усл. ед., $p < 0,01$) (таблица 4.4).

Таблица 4.4. – Показатели фагоцитоза у мышей, зараженных *M. tuberculosis* № 5419, через 8 недель комплексной терапии с включением меглюмина акридонацетата

Группа, условия опыта	Фагоцитарная активность, %	Фагоцитарное число, кол-во дрожжевых клеток	Показатель завершенности фагоцитоза, кол-во дрожжевых клеток	Индекс завершенности фагоцитоза, усл. ед.
Интактные, n=6	56,0 (40,0-68,0)	6,65 (4,08-8,5)	287,7 (194,0-350,0)	4,11 (2,63-4,98)
Контроль заражения, n=6	34,0 (17,0-48,0) $p_{1-2}<0,01$	4,17 (2,62-5,28) $p_{1-2}<0,05$	61,8 (39,0-133,0) $p_{1-2}<0,01$	2,03 (1,66-3,32) $p_{1-2}<0,01$
Контроль химиотерапии, n=6	53,0 (43,0-60,0) $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}<0,01$	5,02 (4,15-5,75) $p_{1-3}=0,05$ $p_{2-3}<0,05$	101,0 (17,0-146,0) $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}>0,05$	3,13 (1,58-3,73) $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Химиотерапия + меглюмина акридонацетат 3,6 мг/кг, n=6	68,0 (56,0-80,0) $p_{2-4}<0,01$ $p_{3-4}<0,01$	5,36 (4,1-7,2) $p_{2-4}<0,05$ $p_{3-4}>0,05$	289,2 (141,0-488,0) $p_{2-4}<0,01$ $p_{3-4}<0,01$	3,92 (2,0-7,2) $p_{2-4}<0,01$ $p_{3-4}=0,05$
Химиотерапия + меглюмина акридонацетат 7,2 мг/кг, n=6	60,8 (35,0-70,0) $p_{2-5}<0,05$ $p_{3-5}<0,05$ $p_{4-5}>0,05$	5,68 (5,3-6,6) $p_{2-5}<0,01$ $p_{3-5}>0,05$ $p_{4-5}>0,05$	256,8 (153,0-316,0) $p_{2-5}<0,01$ $p_{3-5}<0,01$ $p_{4-5}>0,05$	3,13 (2,43-3,97) $p_{2-5}<0,01$ $p_{3-5}>0,05$ $p_{4-5}>0,05$

Примечание – сравнение групп: p_{1-2} – контроля заражения и интактных животных; p_{1-3} , p_{2-3} – контроля химиотерапии с показателями групп интактных животных, контроля заражения, соответственно; p_{2-4} , p_{3-4} – зараженных животных, получавших химиотерапию+меглюмина акридонацетат в дозе 3,6 мг/кг и групп контроля заражения, контроля химиотерапии, соответственно; p_{2-5} , p_{3-5} , p_{4-5} – зараженных животных, получавших химиотерапию +меглюмина акридонацетат в дозе 7,2 мг/кг и групп контроля заражения, контроля химиотерапии, зараженных животных, получавших химиотерапию +меглюмина акридонацетат в дозе 3,6 мг/кг, соответственно; t-test for independent samples

После 8-недельного курса терапии у мышей, получавших только противотуберкулезные препараты, по сравнению с 4-недельным регистрировалось дальнейшее повышение параметров фагоцитоза пМф, которое, однако, не привело к восста-

новлению показателей. При этом усиление фагоцитарной способности пМф наблюдалось уже по трем параметрам: фагоцитарной активности – 53,0% против 34,0%, $p < 0,01$, фагоцитарному числу – 5,02 дрожжевых клеток против 4,17 дрожжевых клеток, $p < 0,05$, индексу завершенности фагоцитоза – 3,13 усл. ед. против 2,03 усл. ед. у зараженных нелеченых животных, $p < 0,05$.

Включение меглюмина акридонацетата в дозе 3,6 мг/кг в комплексную терапию привело через 8 недель к существенному приросту величин фагоцитарной активности пМф по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. При этом меглюмина акридонацетат практически полностью восстановил активность фагоцитоза, повысив его показатели до уровня в интактной группе: фагоцитарную активность – в 1,3 раза, до 68,0% против 53,0% в группе контроля полихимиотерапии, $p < 0,01$; фагоцитарное число – до 5,36 дрожжевых клеток против 5,02 дрожжевых клеток, $p > 0,05$; ПЗФ – в 2,86 раза – до 289,2 дрожжевых клеток против 101,0 дрожжевых клеток, $p < 0,01$; ИЗФ в 1,25 раза – до 3,92 усл. ед. против 3,13 усл. ед., $p = 0,05$.

Меглюмина акридонацетат в дозе 7,2 мг/кг, как и на первом сроке наблюдения, оказал менее выраженное действие на функцию пМф, достоверно повысив по сравнению с контролем лечения лишь фагоцитарную активность (60,8% против 53,0%, $p < 0,05$) и показатель завершенности фагоцитоза (256,8 дрожжевых клеток против 101,0 дрожжевых клеток, $p < 0,01$). Уровень фагоцитарного числа и индекса завершенности фагоцитоза у животных в этой группе достоверно не отличался от данных группы контроля лечения.

Приведенные показатели по изучению влияния меглюмина акридонацетата (3,6 мг/кг) на фагоцитарную функцию пМф свидетельствуют о том, что препарат оказал восстанавливающее действие на параметры фагоцитоза, достоверно повысив поглотельную и переваривающую способность пМф по отношению к группе животных, получавших только противотуберкулезную терапию.

4.2 Влияние меглюмина акридонацетата на течение экспериментального лекарственно-чувствительного туберкулеза

Инокуляция животным лекарственно-чувствительного штамма *M. tuberculosis* Erdman вызывала клиническую картину генерализованного туберкулеза с преимущественным поражением легких. К моменту забоя на 59-й день после инфицирования легких у эвтаназированных животных этой группы регистрировали экссудативные изменения (безвоздушность легочной ткани – на 2/3), а также продуктивные очаги специфического воспаления – многочисленные сливающиеся милиарные очаги с мелкими казеозными некротическими фокусами, что нашло отражение в высоких значениях индекса поражения легких – $3,1 \pm 0,05$ усл. ед. В группе контроля химиотерапии на этом сроке отмечено снижение показателей тяжести течения инфекции: коэффициента массы легких в 3,1 раза (с $4,15 \pm 0,65$ усл. ед. в контроле заражения до $1,33 \pm 0,23$ усл. ед.), индекса поражения легких в 1,5 раза (с $3,1 \pm 0,05$ усл. ед. до $2,05 \pm 0,06$ усл. ед.) (таблица 4.5).

Таблица 4.5. – Показатели тяжести течения туберкулезной инфекции у мышей, зараженных *M. tuberculosis* Erdman, через 6 недель химиотерапии с включением меглюмина акридонацетата

Группа, условия опыта	Коэффициент массы легких, усл. ед.	Индекс поражения легких, усл. ед.	Коэффициент массы селезенки, усл. ед.	Число КОЕ ($\times 10^3$)
Контроль заражения, n=5	$4,15 \pm 0,65$	$3,1 \pm 0,05$	$1,32 \pm 0,07$	$171,4 \pm 22,69$
Контроль химиотерапии, n=16	$1,33 \pm 0,08$ $p_{2-3} < 0,001$	$2,05 \pm 0,06$ $p_{2-3} < 0,001$	$0,58 \pm 0,03$ $p_{2-3} < 0,001$	$25,4 \pm 1,72$ $p_{2-3} < 0,001$
ИЭ*, %	+67,95	+33,87	+56,06	+85,18
Химиотерапия + меглюмина акридонацетат 3,6 мг/кг, n=17	$1,14 \pm 0,07$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} > 0,05$	$1,65 \pm 0,02$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$	$0,59 \pm 0,03$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} > 0,05$	$5,2 \pm 1,76$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
ИЭ**, %	+14,29	+19,51	-1,72	+79,53

Примечания:

1 – сравнение групп: p_{2-3} , p_{2-4} – контроля заражения и групп контроля химиотерапии, зараженных животных, получавших химиотерапию+ меглюмина акридонацетат в дозе 3,6 мг/кг, соответственно; p_{3-4} – контроля химиотерапии и группы зараженных животных, получавших химиотерапию+ меглюмина акридонацетат в дозе 3,6 мг/кг; t-test for independent samples;

2 – ИЭ* – по отношению к группе контроля заражения; ИЭ** – по отношению к группе контроля химиотерапии

Зарегистрировано также увеличение клиренса легких от МБТ в 6,7 раза, ($171,4 \pm 22,69 \text{ КОЕ} \times 10^3$ против $25,4 \pm 1,72 \text{ КОЕ} \times 10^3$, $p < 0,001$). Отмечен прирост индексов эффективности по всем исследуемым показателям: по коэффициенту массы легких – на 67,95%, по индексу поражения легких – на 33,87%, по коэффициенту массы селезенки – на 56,06%, по высеваемости МБТ из легких – на 85,18%.

В условиях дополнительного применения меглюмина акридонацетата наблюдалось повышение эффективности химиотерапии по сравнению с группой контроля химиотерапии, что проявлялось снижением индекса поражения легких в 1,2 раза ($1,65 \pm 0,02$ усл. ед. против $2,05 \pm 0,06$ усл. ед., $p < 0,001$) и увеличением клиренса МБТ из легких зараженных животных в 4,9 раза ($5,2 \pm 1,76 \text{ КОЕ} \times 10^3$ против $25,4 \pm 1,72 \text{ КОЕ} \times 10^3$, $p < 0,001$).

Анализ эффективности фагоцитоза пМф показал, что у зараженных *M. tuberculosis Erdman* нелеченых мышей на фоне обширного туберкулезного поражения легочной ткани (59-й день от момента инфицирования) развивается достоверное угнетение как поглотительной, так и переваривающей способности макрофагов по всем тестируемым показателям при сравнении с интактной группой (таблица 4.6). Так, фагоцитарная активность снизилась в среднем до 39,2% против 55,0% у интактных мышей ($p < 0,05$); фагоцитарное число – до 3,98 дрожжевых клеток против 5,4 дрожжевых клеток ($p < 0,01$); показатель завершенности фагоцитоза – до 36,8 дрожжевых клеток против 178 ($p < 0,01$); индекс завершенности фагоцитоза – до 1,39 усл. ед. против 3,05 усл. ед. ($p < 0,01$).

Активность фагоцитоза у мышей, получивших 6-недельный курс химиотерапии по двум (фагоцитарное число и индекс завершенности фагоцитоза) из четырех исследованных показателей, была значимо ниже, чем у животных из группы контроля заражения. Эти данные согласуются с результатами исследований на модели экспериментального лекарственно-устойчивого туберкулеза и демонстрируют ингибирование поглотительной и переваривающей функции макрофагов под влиянием длительной (более месяца) терапии противотуберкулезными препаратами [34, 78].

Включение меглюмина акридонацетата в терапию лекарственно-чувствительного туберкулеза у мышей привело к

значимой стимуляции активности ингибированных туберкулезной инфекцией и длительной специфической терапией пМф по всем изученным показателям (таблица 4.6) по сравнению с показателями в группе контроля химиотерапии. Так, при исследовании поглотительной способности макрофагов выявлено, что фагоцитарная активность достигла 91,3%, фагоцитарное число – 80,2% от уровня здоровых нелеченых животных. Переваривающая способность пМф была стимулирована несколько слабее (показатель завершенности фагоцитоза – до 57,3%, индекс завершенности фагоцитоза – до 59,0% от уровня в интактной группе), но ее параметры также оказались значимо выше, чем у мышей, леченых только ПТЛС.

Таблица 4.6. – Показатели фагоцитоза у мышей, зараженных *M. tuberculosis Erdman*, через 6 недель комплексной терапии с включением меглюмина акридонацетата

Группа, условия опыта	Фагоцитарная активность, %	Фагоцитарное число, кол-во дрожжевых клеток	Показатель завершенности фагоцитоза, кол-во дрожжевых клеток	Индекс завершенности фагоцитоза, усл. ед.
Интактные, n=6	55,0 (49,0-60,0)	5,4 (4,13-6,2)	178,0 (130,0-208)	3,05 (2,49-3,44)
Контроль заражения, n=6	39,2 (29,0-55,0) $p_{1-2}<0,05$	3,98 (3,48-4,65) $p_{1-2}<0,01$	36,8 (20,0-55,0) $p_{1-2}<0,01$	1,39 (1,1-1,8) $p_{1-2}<0,01$
Контроль химиотерапии, n=6	44,5 (37,0-51,0) $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}>0,05$	3,4 (3,09-4,07) $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}<0,05$	34,8 (24,0-42,0) $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}>0,05$	1,07 (1,02-1,1) $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$
Химиотерапия + меглюмина акридонацетат 3,6 мг/кг, n=6	50,2 (44,0-56,0) $p_{1-4}>0,05$ $p_{2-4}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$	4,33 (3,61-5,5) $p_{1-4}>0,05$ $p_{2-4}>0,05$ $p_{3-4}<0,05$	102,0 (73,0-150,0) $p_{1-4}>0,05$ $p_{2-4}<0,01$ $p_{3-4}<0,01$	1,8 (1,24-2,2) $p_{1-4}<0,01$ $p_{2-4}>0,05$ $p_{3-4}<0,01$

Примечание – сравнение групп: p_{1-2} – группы интактных животных и контроля заражения; p_{1-3} , p_{2-3} – контроля химиотерапии и групп интактных животных, контроля заражения, соответственно; p_{1-4} , p_{2-4} , p_{3-4} – группы зараженных животных, получавших химиотерапию+меглюмина акридонацетат в дозе 3,6 мг/кг и групп интактных животных, контроля заражения, контроля химиотерапии, соответственно; t-test for independent samples

Таким образом, полученные результаты на модели лекарственно-чувствительного туберкулеза у мышей выявили выраженное повышение эффективности проводимой химиотерапии в условиях применения меглюмина акридонацетата на фоне стимулирующего действия на все исследованные параметры фагоцитоза.

Проведенное экспериментальное исследование на моделях туберкулеза, вызванного МБТ с разным спектром лекарственной чувствительности, показало способность меглюмина акридонацетата усиливать эффективность химиотерапии.

На модели экспериментального лекарственно-устойчивого ТБ оптимальным признано использование меглюмина акридонацетата в дозе 3,6 мг/кг, так как это привело к значительному повышению лечебного эффекта этиотропной терапии. При назначении препарата в дозе 3,6 мг/кг зарегистрировано повышение лечебного эффекта ПТЛС по коэффициенту массы легких (ИЭ +13,2%), индексу их поражения (ИЭ +27,1%) и по бактериовыделению МБТ из легких (ИЭ +37,5%). Назначение меглюмина акридонацетата в дозе 7,2 мг/кг отразилось только на распространенности поражения легких и их клиренсе от МБТ.

По данным гистологического исследования установлено, что использование меглюмина акридонацетата (3,6 и 7,2 мг/кг) привело к снижению распространенности специфического воспаления в легких и исчезновению его альтеративного компонента. Кроме того, отмечена активация признаков напряженности местного иммунитета легочной ткани по изменению клеточного состава гранулем с преимущественно эпителиоидного на преимущественно лимфоидный.

Изучение фагоцитарной функции пМф позволило сделать вывод, что меглюмина акридонацетат в дозе 3,6 мг/кг оказывает восстанавливающее действие на параметры фагоцитоза, ингибированного в ходе развития экспериментальной туберкулезной инфекции, достоверно повысив поглотительную и переваривающую способность пМф по отношению к группе мышей, получавших только противотуберкулезную терапию. Действие на фагоцитарную способность пМф меглюмина акридонацетата в дозе 7,2 мг/кг было гораздо менее выраженным.

Проведенные доклинические исследования на модели экспериментального лекарственно-чувствительного туберкулеза также показали способность меглюмина акридонацетата значимо повышать лечебный эффект ПТЛС по индексу поражения легких (ИЭ +19,51%) и по бактериовыделению МБТ из легких (ИЭ +79,53%).

Изучение фагоцитарной функции пМф убеждает, что меглюмина акридонацетат оказал стимулирующее действие на параметры фагоцитоза, ингибированного в ходе развития экспериментальной туберкулезной инфекции и длительного применения химиотерапии, достоверно повысив поглотительную и переваривающую способность пМф по отношению к группе мышей, получавших только противотуберкулезную терапию.

Таким образом, на моделях экспериментального генерализованного туберкулеза, вызванного МБТ с разным спектром лекарственной чувствительности, показана перспективность применения меглюмина акридонацетата в составе базовой химиотерапии с целью повышения ее эффективности.

Глава 5

ВЛИЯНИЕ МЕГЛЮМИНА АКРИДОНАЦЕТАТА НА ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

5.1 Динамика содержания сывороточного IFN- γ , IL-4 и клинической эффективности на фоне химиотерапии с применением двух терапевтических доз меглюмина акридонацетата у пациентов с распространенными формами туберкулеза легких

Проведенные доклинические исследования, изложенные в главе 4, на модели экспериментального генерализованного туберкулеза, вызванного МБТ с разным спектром лекарственной чувствительности, показали перспективность применения меглюмина акридонацетата в составе базовой химиотерапии с целью повышения ее эффективности.

Установлено, что с целью усиления эффективности терапии в условиях экспериментального туберкулеза оптимально использование меглюмина акридонацетата в дозе 3,6 мг/кг (что соответствует терапевтической дозе 250 мг у взрослого человека), поскольку при этом зарегистрировано повышение лечебного эффекта по всем изученным показателям. Назначение меглюмина акридонацетата в дозе 7,2 мг/кг в составе комплексной терапии отразилось только на распространенности поражения легких и клиренсе от МБТ.

Однако анализ литературных данных по изучению дозозависимой интерферониндуцирующей активности меглюмина акридонацетата у здоровых лиц показал, что в дозах 250 и 500 мг препарат индуцировал в организме выработку раннего IFN- α . Уровень эндогенного IFN- γ возрастал лишь при введении дозы изучаемого препарата 500 мг через 8 ч, превышая в 1,9 раза таковой при введении 250 мг меглюмина акридонацетата, и у добровольцев, получавших плацебо [70]. Таким образом, результаты исследования активности меглюмина акридонацетата

у здоровых добровольцев подтверждают перспективность применения препарата, оставляя нерешенным вопрос о дозозависимой IFN- γ -индуцирующей активности меглюмина акридон-ацетата при туберкулезной инфекции.

Приведенные выше результаты обосновывают необходимость продолжения исследовательской работы для оценки влияния меглюмина акридонацетата в условиях комплексной терапии на течение распространенного туберкулеза легких.

Первоначально проведен мониторинг содержания цитокинов (IFN- γ и IL-4) и клинической эффективности на фоне введения разных терапевтических доз меглюмина акридонацетата (250 и 500 мг) пациентам с распространенными формами туберкулеза. Основанием для назначения препарата в указанных дозах явились рекомендации по применению, изложенные в инструкции по медицинскому применению меглюмина акридонацетата, и результаты, полученные в ходе экспериментальной части работы.

Анализ полученных результатов показал, что через 2 месяца терапии как на фоне только химиотерапии (ГС), так и при назначении меглюмина акридонацетата в дозе 250 мг в сутки (ОГ250) отмечен прирост содержания IFN- γ в сыворотке крови, но разными темпами (таблица 5.1).

Таблица 5.1. – Динамика уровней сывороточного IFN- γ и IL-4 у пациентов с распространенными формами туберкулеза ОГ250 и ГС

Наименование показателя	Группы пациентов					
	ОГ250, n=80		p	ГС, n=76		p
	исходный уровень	через 2 месяца		исходный уровень	через 2 месяца	
IFN- γ , пг/мл	129,6 (41,9-371,1)	248,7 (164,9-532,1)	<0,01	146,2 (50,7-318,7)	181,7 (96,9-489,0)	0,07
IL-4, пг/мл	12,6 (9,2-25,2)	11,4 (10,2-23,8)	0,4	15,5 (8,61-24,6)	13,7 (8,01-16,4)	0,1
IFN- γ /IL-4	10,5 (5,1-19,4)	19,7 (7,9-25,2)	<0,01	11,2 (6,1-29,7)	13,5 (6,4-32,7)	0,3

Примечание – p – Wilcoxon test

Меглюмина акридонацетат в дозе 250 мг в сутки статистически значимо (в 1,9 раза) повышает уровень сывороточного IFN- γ на фоне комплексной терапии туберкулеза у пациентов

ОГ250 ($p < 0,01$), в то же время в ГС достоверных различий в динамике цитокина не выявлено ($p = 0,07$). Анализ индивидуальной динамики концентрации IFN- γ показал, что через 2 месяца терапии его увеличение на 25% от исходного значения было отмечено у 55% пациентов ОГ250 против 34,2% в ГС.

При сравнительном анализе динамики концентрации сывороточного IL-4 по окончании 2-го месяца терапии отмечена тенденция к снижению как в группе пациентов, получавших меглюмина акридонатацетат (ОГ250), так и в ГС.

При оценке динамики коэффициента IFN- γ /IL-4 отмечен рост его значения в ОГ250 на 87,6% ($p < 0,01$), а в ГС – на 20,5% ($p = 0,3$), что объясняется разными темпами повышения концентрации IFN- γ в группах при одинаковой и однонаправленной динамике уровня IL-4. Увеличение коэффициента IFN- γ /IL-4 у пациентов ОГ250 связано со значимым IFN- γ -индуцирующим действием меглюмина акридонатацетата, входящего в состав комплексной терапии, с одновременным ингибированием продукции IL-4, способствующим коррекции дисбаланса цитокинов Th1 и Th2 типов иммунного ответа, возникающим при распространенном туберкулезе легких.

Сравнительный анализ аналогичных показателей в группе пациентов с распространенными формами туберкулеза на фоне введения меглюмина акридонатацетата в большей суточной дозе – 500 мг (ОГ500) – также приводит к росту (в 1,3 раза) уровня IFN- γ ($p = 0,05$) на фоне незначимого изменения концентрации IL-4 ($p = 0,3$) (таблица 5.2).

Таблица 5.2. – Динамика уровней сывороточного IFN- γ и IL-4 у пациентов с распространенными формами туберкулеза ОГ500 и ГС пг/мл

Наименование показателя	Группы пациентов					
	ОГ500, n=25		p	ГС, n=76		p
	исходный уровень	через 2 месяца		исходный уровень	через 2 месяца	
IFN- γ , пг/мл	158,5 (62,9-395,4)	209,2 (86,9-484,4)	0,05	146,2 (50,7-318,7)	181,7 (96,9-489,0)	0,07
IL-4, пг/мл	13,7 (10,8-24,8)	11,7 (1,1-2,6)	0,3	15,5 (8,61-24,6)	13,7 (8,01-16,4)	0,1
IFN- γ /IL-4	12,5 (7,3-21,6)	15,4 (8,4-25,4)	0,8	10,2 (6,1-29,7)	13,5 (6,4-32,7)	0,3

Примечание – p – Wilcoxon test

Однако указанные нами изменения (ОГ500) не ведут к увеличению коэффициента соотношения $IFN-\gamma/IL-4$ ($p=0,8$) в отличие от ОГ250. Выявленные различия в динамике $IFN-\gamma/L-4$ у пациентов ОГ250 и ОГ500 по окончании второго месяца терапии связано с меньшей активностью меглюмина акридонацетата как индуктора интерферона в дозе 500 мг по сравнению с суточной дозой – 250 мг. Кроме того, при анализе индивидуальной динамики концентрации $IFN-\gamma$ увеличение показателя к окончанию второго месяца терапии на 25% по сравнению с исходным значением отмечено лишь у 24% пациентов ОГ500 против 34,2% в ГС.

В результате сравнительного анализа влияния меглюмина акридонацетата при назначении его в разных суточных дозах (250 и 500 мг) на клиническую эффективность стационарного этапа лечения установлено, что ликвидация клинических проявлений интоксикационного синдрома в ОГ250 и ОГ500 происходила в одни и те же сроки. Так, через 1 месяц терапии проявления интоксикации отсутствовали у 79,4% и 91,3% ($\chi^2=1,76$, $p=0,2$), а после месяца – у 97,8% и 100% ($\chi^2=0,51$, $p=0,5$) пациентов, соответственно, ОГ250 и ОГ500.

В группах не установлено значимых различий и в скорости абациллирования. Так, негативация мокроты бактериологическим методом к 2-м месяцам терапии подтверждена у 43,8% пациентов ОГ250 и 43,4% ОГ500 ($\chi^2=0,1$, $p=0,7$). Через 4 месяца лечения прекращение бактериовыделения данным методом было установлено у 75,3% и 73,8% пациентов ОГ250 и ОГ500 ($\chi^2=0,02$, $p=0,9$). Негативация мокроты в более поздние сроки в стационаре достигнута у 85,4% и 86,9% пациентов, соответственно, ОГ250 и ОГ500 ($\chi^2=0,04$, $p=0,8$).

Оценка сроков закрытия полостей распада в легких на разных временных этапах терапии не выявила значимых различий в анализируемых группах.

При анализе клинической эффективности стационарного лечения пациентов с распространенными формами туберкулеза легких по комплексным показателям (ликвидация интоксикационного синдрома, прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада) установлено, что «улучшение» было достигнуто у 89,2% пациентов ОГ250 и 84% – ОГ500 ($\chi^2=0,53$, $p=0,5$). Таким образом, статистически значимых различий в клиниче-

ской эффективности лечения пациентов, получавших меглюмина акридонацетат в указанных выше дозах (250 и 500), не выявлено.

Как показали результаты исследования, оптимальным является использование меглюмина акридонацетата в терапевтической дозе (в виде раствора 125 мг/мл по 2,0 мл). Меглюмина акридонацетат в дозе 250 мг способствует выраженному повышению исходно низкого уровня сывороточного IFN- γ и коррекции дисбаланса цитокинов (рост коэффициента IFN- γ /IL-4), что приводит к повышению эффективности лечения. Использование терапевтической дозы препарата (500 мг) в меньшей степени влияет на прирост уровня IFN- γ , эффективность лечения и является экономически более затратным.

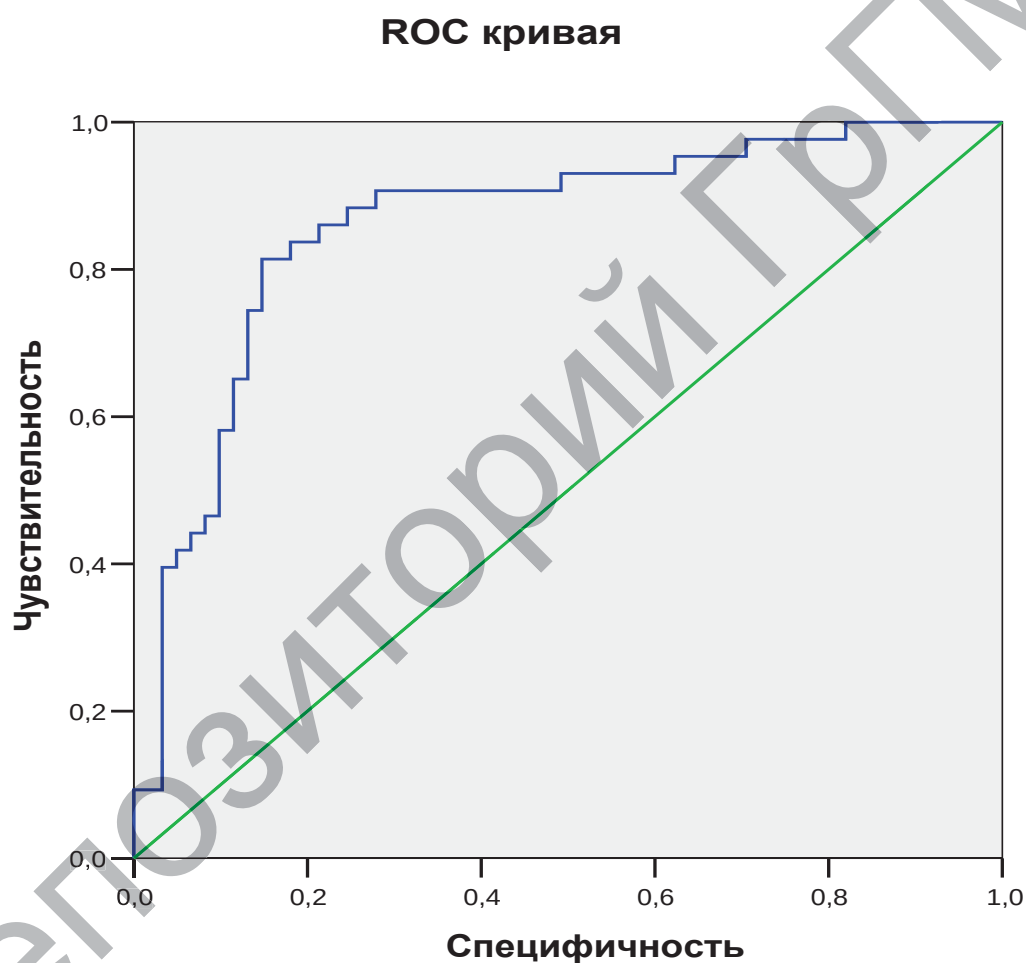
5.2 ROC-анализ. Определение точки разделения исходного уровня сывороточного IFN- γ

При анализе содержания сывороточного IFN- γ у пациентов основной группы установлено, что величина прироста цитокина к концу второго месяца терапии значительно варьировала и зависела от его исходного уровня. При сравнительной оценке концентрации IFN- γ (исходно и через 2 месяца) у каждого обследованного ОГ250 отмечено, что наиболее выраженная индукция интерферона была у пациентов с исходным уровнем IFN- γ до 200 пг/мл. Напротив, у пациентов с исходно высоким содержанием цитокина величина прироста к концу второго месяца незначительная, а порой его уровень снижался в сравнении с исходной величиной.

Нами проведен ROC-анализ с целью определения точки разделения уровня сывороточного IFN- γ , при более высоком значении которого можно с высокой долей вероятности прогнозировать отсутствие прироста данного цитокина на фоне комбинированной терапии (рисунок 5.1).

Увеличение исходного уровня сывороточного IFN- γ в сравнении с его концентрацией через 2 месяца лечения кодировалось цифрой 1. Отсутствие прироста либо появление отрицательных его значений кодировалось цифрой 0. Визуальная оценка построенной ROC-кривой выявила очень хорошую предсказательную способность модели, о чем свидетельствует значение AUC=0,861 (площадь под кривой). Нахождение оптимального

порога отсечения позволило установить точку разделения исходного уровня сывороточного IFN- γ , которая соответствует значению 198,0 пг/мл. При исходном значении сывороточного IFN- γ ниже 198,0 пг/мл можно прогнозировать значимое его повышение на фоне введения меглюмина акридонацетата с чувствительностью 84% и специфичностью 82%. В то же время исходное значение цитокина выше 198,0 пг/мл позволяет прогнозировать отсутствие прироста цитокина при введении меглюмина акридонацетата.



Чувствительность теста – 84,0; специфичность – 82,0;
 точка отсечения – 198,0; p – значение = 0,0001;
 площадь под кривой = $0,861 \pm 0,038$ (95% ДИ = 0,786–0,936)

**Рисунок 5.1. – Характеристическая кривая
 для диагностического теста уровня сывороточного IFN- γ
 до и после окончания введения меглюмина акридонацетата**

5.3 Динамика содержания IFN- γ и IL-4 в сыворотке крови в группах пациентов с распространенным лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом при разной исходной концентрации IFN- γ

Полученные в ходе ROC-анализа данные обосновали необходимость дифференцированного подхода к дальнейшему проведению клинической части исследования по оценке влияния меглюмина акридонацетата на клинико-иммунологические показатели в группах пациентов с распространенным лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым (МЛУ-ТБ) туберкулезом, разделенных на подгруппы в зависимости от исходной концентрации IFN- $\gamma \leq 198,0$ пг/мл и $>198,0$ пг/мл.

В ходе анализа полученных результатов в группе пациентов с распространенным лекарственно-чувствительным туберкулезом при исходной концентрации IFN- $\gamma \leq 198,0$ пг/мл значимое влияние меглюмина акридонацетата как индуктора интерферона отмечено при использовании его в дозе 250 мг в сутки (ОГ250). Так, при исходной концентрации IFN- $\gamma \leq 198,0$ пг/мл у пациентов ОГ250 к концу второго месяца терапии установлен рост IFN- γ в 3,8 раза ($p=0,01$). В ГС на фоне этиотропной терапии также отмечено повышение уровня IFN- γ , но лишь в 1,3 раза ($p=0,1$) (таблица 5.3). Следует отметить, что статистически значимых различий между исходными показателями в ОГ250 и ГС не выявлено.

Таблица 5.3. – Динамика уровней IFN- γ и IL-4 в сыворотке крови и коэффициента соотношения IFN- γ /IL-4 у пациентов с распространенным лекарственно-чувствительным туберкулезом при исходной концентрации IFN- $\gamma \leq 198,0$ пг/мл

Наименование показателя	Группы пациентов (IFN- $\gamma \leq 198,0$ пг/мл)					
	ОГ250, n=47		p	ГС, n=45		p
	исходно	через 2 месяца		исходно	через 2 месяца	
IFN- γ , пг/мл	72,9 (31,4-141,6)	274,9 (127,2-490,4)	0,01	83,2 (35,3-163,0)	112,1 (40,8-217,3)	0,1
IL-4, пг/мл	9,5 (5,2-16,1)	11,9 (6,1-21,6)	0,1	10,2 (7,9-24,3)	14,3 (10,9-19,5)	0,5
IFN- γ /IL-4	7,6 (3,2-11,2)	19,2 (7,1-24,5)	0,01	7,4 (3,7-15,4)	8,6 (5,2-18,4)	0,4

Примечание – p – Wilcoxon test

Кроме того, к концу второго месяца терапии уровень IFN- γ в ГС был в 2,5 раза ниже, чем в ОГ250 ($p=0,05$, Mann-Whitney U-test).

При оценке содержания IL-4 у пациентов обеих групп на фоне лечения отмечен незначимый рост, однако темпы роста разные: в ОГ250 – на 25,3%, в ГС – на 40,2%. Сравнительный анализ динамики значения коэффициента соотношения IFN- γ /IL-4 показал, что к концу второго месяца терапии у пациентов ОГ250 показатель значимо вырос – в 2,5 раза ($p=0,01$). В ГС выявлена лишь тенденция к его повышению. Увеличение значения коэффициента соотношения IFN- γ /IL-4 у пациентов ОГ250 свидетельствует о переключении иммунных реакций в сторону преобладания выработки цитокинов Th1 типа с одновременным ингибированием функциональной активности Th2-лимфоцитов, что влечет за собой более выраженный иммунный ответ против микобактерии туберкулеза и может способствовать скорейшему элиминированию возбудителя.

При анализе динамики аналогичных показателей в группах пациентов с распространенным ЛЧ-ТБ при исходно высоком уровне IFN- γ ($>198,0$ пг/мл) значимых различий нами не выявлено (таблица 5.4).

Таблица 5.4. – Динамика уровней IFN- γ и IL-4 в сыворотке крови и коэффициента соотношения IFN- γ /IL-4 у пациентов с распространенным лекарственно-чувствительным туберкулезом при исходной концентрации IFN- $\gamma > 198,0$ пг/мл

Наименование показателя	Группы пациентов (IFN- $\gamma > 198,0$ пг/мл)					
	ОГ250, n=33		p	ГС, n=31		p
	исходно	через 2 мес.		исходно	через 2 мес.	
IFN- γ , пг/мл	465,4 (322,8-1010)	373,1 (187,6-813,9)	0,06	454,5 (281,5-1247,9)	471,8 (278-935,2)	0,3
IL-4, пг/мл	43,7 (30,7-65,2)	23,9 (19,4-41,5)	0,07	31,9 (22,8-48,9)	19,1 (15,4-29,7)	0,06
IFN- γ /IL-4	9,4 (4,7-14,2)	15,1 (10,1-20,3)	0,07	14,7 (10,2-18,8)	20,5 (16,5-33,7)	0,1

Примечание – p – Wilcoxon test

У пациентов ОГ250 установлено снижение концентрации IFN- γ в 1,2 раза ($p=0,06$) на фоне снижения уровня сывороточного IL-4 в 1,8 раза ($p=0,07$). Динамика вышеуказанных

показателей в ГС схожая. Коэффициент соотношения IFN- γ /IL-4 в обеих группах имел лишь тенденцию к повышению.

Нами также проанализировано влияние меглюмина акридонацетата на динамику содержания IFN- γ у пациентов с распространенными формами лекарственно-устойчивого туберкулеза (МЛУ-ТБ) с исходным уровнем IFN- γ $\leq 198,0$ пг/мл и $>198,0$ пг/мл.

В группах пациентов с распространенными формами МЛУ-ТБ анализ динамики приведенных выше показателей выявил схожие результаты с таковыми у пациентов с ЛЧ-ТБ. При оценке динамики концентрации эндогенного IFN- γ у пациентов с МЛУ-ТБ ОГ250 и ГС (IFN- $\gamma \leq 198,0$) установлен рост показателя к концу второго месяца, однако темпы в группах были разными (таблица 5.5). Так, в ОГ250 выявлена значимая интерферониндуцирующая активность меглюмина акридон-ацетата, которая привела к приросту уровня IFN- γ в 3,8 раза ($p < 0,01$) и подавлению выработки иммуносупрессивного цитокина IL-4 в 1,8 раза ($p < 0,05$).

Таблица 5.5. – Динамика уровней IFN- γ и IL-4 в сыворотке крови и коэффициента соотношения IFN- γ /IL-4 у пациентов с распространенным лекарственно-устойчивым туберкулезом при исходной концентрации IFN- $\gamma \leq 198,0$ пг/мл

Наименование показателя	Группы пациентов с МЛУ-ТБ (IFN- $\gamma \leq 198,0$ пг/мл)					
	ОГ250, n=37		p	ГС, n=39		p
	исходно	через 2 мес.		исходно	через 2 мес.	
IFN- γ , пг/мл	112,3 (41,9-192,4)	432,1 (144,9-692,1)	$<0,01$	126,2 (50,7-197,7)	151,7 (96,9-289,0)	0,1
IL-4, пг/мл	21,1 (10,2-43,7)	11,7 (7,2-21,3)	$<0,05$	19,5 (8,61-30,6)	15,7 (8,01-26,4)	0,1
IFN- γ /IL-4	6,5 (4,8-10,4)	26,1 (15,9-38,2)	$<0,01$	6,2 (4,1-9,7)	9,5 (6,4-13,7)	0,3

Примечание – p – Wilcoxon test

Установленная динамика цитокинов в ОГ250 привела к росту соотношения IFN- γ /IL-4 ($p < 0,01$). Отмечено также, что через 2 месяца терапии между группами появились значимые различия в уровне IFN- γ и соотношении IFN- γ /IL-4 ($p = 0,05$ Mann-Whitney U-test).

Сравнительный анализ динамики изучаемых показателей в группе пациентов с распространенным лекарственно-устойчивым туберкулезом при исходной концентрации IFN- γ >198,0 пг/мл значимых изменений не выявил (таблица 5.6).

Таблица 5.6. – Динамика уровней IFN- γ и IL-4 в сыворотке крови и коэффициента соотношения IFN- γ /IL-4 у пациентов с распространенным лекарственно-устойчивым туберкулезом при исходной концентрации IFN- γ >198,0 пг/мл

Наименование показателя	Группы пациентов с МЛУ-ТБ (IFN- γ >198,0 пг/мл)					
	ОГ250, n=31		p	ГС, n=34		p
	исходно	через 2 мес.		исходно	через 2 мес.	
IFN- γ , пг/мл	495,4 (341,8-1102)	391,6 (205,6-829,5)	0,1	473,9 (325,5-1121,9)	433,1 (291,5-982,2)	0,5
IL-4, пг/мл	39,9 (28,7-53,5)	22,5 (15,9-31,5)	0,07	33,9 (26,1-51,9)	19,6 (6,2-25,7)	0,1
IFN- γ /IL-4	12,4 (7,7-15,5)	17,8 (13,0-22,3)	0,06	14,3 (11,2-17,8)	19,8 (15,9-28,7)	0,5

Примечание – p – Wilcoxon test

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о высокой IFN- γ -индуцирующей активности меглюмина акридоната, входящего в состав комплексной терапии распространенного туберкулеза легких, которая зависит от исходной концентрации цитокина. При этом наиболее оптимальной является терапевтическая доза препарата 250 мг в сутки.

5.4 Динамика гематологических и иммунологических показателей у пациентов с распространенными формами туберкулеза при разной исходной концентрации IFN- γ

Нами также проведена сравнительная оценка показателей клеточного иммунитета, гематологического показателя интоксикации и типов адаптационных реакций организма в группах пациентов (рассмотренных в разделе 5.3) с распространенным ЛЧ-ТБ и МЛУ-ТБ в зависимости от исходного значения IFN- γ : $\leq$ 198,0 и >198,0 пг/мл.

При анализе исходных показателей Т-клеточного иммунитета и фагоцитоза у пациентов ОГ250 и ГС отмечено сохранение

изменений, характерных для пациентов с распространенными формами туберкулеза, изложенных в главе 3 (таблица 3.1).

Сравнительная оценка динамики отдельных показателей у пациентов основной группы с распространенным лекарственно-чувствительным туберкулезом при исходной концентрации $IFN-\gamma \leq 198,0$ пг/мл показала значимое повышение относительного и абсолютного уровней $CD3^+$ -лимфоцитов в сравнении с исходными значениями ($p < 0,05$, $p < 0,01$) (таблица 5.7). Отмечено повышение как относительного, так и абсолютного количества $CD4^+$ -клеток: в ОГ250 – в 1,5 раза ($p < 0,01$), в ГС – лишь в 1,2 раза ($p = 0,1$). Приведенные выше изменения сказались на динамике значений иммунорегуляторного индекса. Так, через 2 месяца у обследованных ОГ250 он значимо повысился ($p < 0,05$), а в ГС показатель оставался на исходном уровне ($p = 0,7$). У пациентов ОГ250 на фоне лечения с применением меглюмина акридон-ацетата выявлен рост относительного и абсолютного количества $CD25^+$ -лимфоцитов в 1,3 раза ($p < 0,05$). В то же время в ГС исследуемые показатели не изменялись в динамике ($p > 0,05$).

Таблица 5.7. – Динамика показателей клеточного иммунитета, фагоцитоза и гематологического показателя интоксикации у пациентов основной группы и группы сравнения с распространенным лекарственно-чувствительным туберкулезом при исходной концентрации $IFN-\gamma \leq 198,0$ пг/мл

Наименование показателя	Группы пациентов ($IFN-\gamma \leq 198,0$ пг/мл)					
	ОГ250, n=47		p	ГС, n=45		p
	исходно	через 2 мес.		исходно	через 2 мес.	
Т-лимфоциты $CD3^+$, %	33 (30-42)	38 (35-49)	$<0,05$	34 (29-45)	36 (34-42)	0,6
Т-лимфоциты $CD3^+$, абс. число	0,62 (0,49-0,8)	0,87 (0,65-1,3)	$<0,01$	0,68 (0,51-1,1)	0,77 (0,52-0,9)	0,1
Т-хелперы $CD4^+$, %	27 (20-30)	32 (22-39)	$<0,01$	26,5 (19-40)	29,5 (25-33)	0,4
Т-хелперы $CD4^+$, абс. число	0,46 (0,31-0,6)	0,69 (0,46-1,2)	$<0,01$	0,5 (0,4-0,75)	0,6 (0,54-0,8)	0,1
Т-цитотоксические $CD8^+$, %	22 (17-25)	20 (18-30)	0,3	23 (19-35)	28 (20-30)	0,6

Наименование показателя	Группы пациентов (IFN- γ $\leq$ 198,0 пг/мл)					
	ОГ250, n=47		p	ГС, n=45		p
	исходно	через 2 мес.		исходно	через 2 мес.	
Т-цитотоксические CD8 ⁺ , абс. число	0,4 (0,29-0,7)	0,53 (0,38-0,92)	0,3	0,46 (0,32-0,77)	0,57 (0,39-0,9)	0,5
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,1 (1-1,4)	1,6 (1-1,9)	<0,05	1,1 (1,1-1,23)	1,1 (1,02-1,2)	0,7
Т-лимфоциты CD25 ⁺ , %	20 (15-26)	24 (19-30)	<0,05	27 (17-37)	26 (20-38)	0,4
Т-лимфоциты CD25 ⁺ , абс. число	0,51 (0,9-0,76)	0,67 (0,34-0,86)	<0,05	0,5 (0,27-0,75)	0,54 (0,42-0,87)	0,09
Фагоцитарный индекс, %	60 (46-76)	74 (57-81)	<0,01	64 (52-75)	70 (59-80)	0,07
Фагоцитарное число	7,4 (6,5-8,0)	7,4 (6-8,6)	0,8	7,5 (6,3-8,1)	7,3 (6,8-9,0)	0,6
ГПИ	1,16 (0,49-2,2)	0,52 (0,28-0,84)	<0,01	1,13 (0,56-2,3)	0,96 (0,49-2,05)	0,3

Примечание – p – Wilcoxon test

Анализ значения фагоцитарного индекса установил его увеличение к концу 2-го месяца терапии с 60% до 74% у пациентов ОГ250 ($p < 0,01$) и с 64% до 70% в ГС ($p = 0,07$). Одновременно в ОГ250 отмечено снижение ГПИ в 2,2 раза ($p < 0,01$), тогда как в ГС выявлена лишь тенденция к его уменьшению ($p = 0,3$).

Анализ динамики показателей клеточного иммунитета, фагоцитоза и гематологического показателя интоксикации у пациентов основной группы и группы сравнения с распространенным ЛЧ-ТБ (IFN- $\gamma > 198,0$ пг/мл) не выявил статистически значимых различий между исходными значениями и данными через 2 месяца лечения.

При оценке динамики показателей иммунитета и ГПИ у пациентов ОГ250 и ГС с распространенным МЛУ-ТБ (IFN- $\gamma \leq 198,0$ пг/мл) были выявлены изменения, сходные с таковыми в группе пациентов при ЛЧ-ТБ. Отмечено значимое, в сравнении с исходными значениями, повышение относительного и абсолютного уровней CD3⁺-лимфоцитов ($p < 0,05$) (таблица 5.8). В группе пациентов, получавших меглюмина акридон-

ацетат на фоне терапии, отмечено значимое повышение как относительного, так и абсолютного количества CD4⁺-клеток. Однако этого роста уровня CD4⁺-лимфоцитов оказалось недостаточно для значимого повышения иммунорегуляторного индекса к концу второго месяца терапии в этой группе пациентов. В группе сравнения значимых различий в динамике вышеуказанных показателей не наблюдалось. Применение меглюмина акридонацетата в ОГ250 привело к значимому росту как относительного, так и абсолютного количества CD25⁺-лимфоцитов. В то же время в ГС значения уровня CD25⁺-клеток изменялись в динамике не значительно. Сравнительный анализ динамики значения фагоцитарного индекса после двухмесячной терапии установил его увеличение с 60% до 72% у пациентов ОГ250 (p<0,01) и с 63% до 68% (p=0,08) в ГС. В динамике показателя ФЧ значимых изменений в обеих группах не выявлено. Напротив, ГПИ показал уменьшение его значения у пациентов обеих групп. Так, в ОГ250 отмечено снижение ГПИ в 2,3 раза (p<0,01), а в ГС – лишь в 1,2 раза (p=0,2).

Таблица 5.8. – Динамика показателей клеточного иммунитета, фагоцитоза и гематологического показателя интоксикации у пациентов основной группы и группы сравнения с распространенным лекарственно-устойчивым туберкулезом при исходной концентрации IFN- γ ≤ 198,0 пг/мл

Наименование показателя	Группы пациентов с МЛУ-ТБ (IFN- γ ≤ 198,0 пг/мл)					
	ОГ250, n=37		Р	ГС, n=39		Р
	исходно	через 2 мес.		исходно	через 2 мес.	
Т-лимфоциты CD3 ⁺ , %	32 (30-43)	36,5 (31,5-49)	<0,05	33 (31-43)	34 (27-43)	0,5
Т-лимфоциты CD3 ⁺ , абс. число	0,5 (0,36-0,9)	0,7 (0,5-1,4)	<0,05	0,62 (0,47-0,7)	0,74 (0,5-0,82)	0,08
Т-хелперы CD4 ⁺ , %	28 (21-30)	30 (24-39)	<0,05	28 (24-32)	29 (24-33)	0,3
Т-хелперы CD4 ⁺ , абс. число	0,46 (0,3-0,5)	0,62 (0,4-0,9)	<0,05	0,48 (0,42-0,55)	0,6 (0,5-0,9)	0,07
Т-цитотоксические CD8 ⁺ , %	25 (23-29)	27,5 (22,5-31)	0,3	23 (21-34)	26 (20-31)	0,6
Т-цитотоксические CD8 ⁺ , абс. число	0,42 (0,28-0,6)	0,53 (0,33-1,0)	0,08	0,45 (0,3-0,75)	0,54 (0,34-0,88)	0,08

Наименование показателя	Группы пациентов с МЛУ-ТБ (IFN- γ $\leq$ 198,0 пг/мл)					
	ОГ250, n=37		p	ГС, n=39		p
	исходно	через 2 мес.		исходно	через 2 мес.	
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,1 (1-1,4)	1,2 (1-1,5)	0,3	1,3 (1,1-1,5)	1,2 (1,0-1,5)	0,7
Т-лимфоциты CD25 ⁺ , %	23 (18-32)	27 (20-34)	<0,05	25 (18-34)	27 (21-35)	0,4
Т-лимфоциты CD25 ⁺ , абс. число	0,58 (0,3-0,61)	0,7 (0,34-0,91)	<0,05	0,53 (0,41-0,55)	0,63 (0,43-0,82)	0,08
Фагоцитарный индекс, %	60 (51-78)	72 (55-93)	<0,01	63 (52-75)	68 (59-72)	0,08
Фагоцитарное число	7,2 (6,2-8,1)	7,3 (6-8,4)	0,7	7,4 (6,2-8,0)	7,2 (6,7-9,0)	0,7
ГПИ	1,14 (0,46-2,2)	0,5 (0,26-0,84)	<0,01	1,12 (0,55-2,4)	0,97 (0,48-2,0)	0,2

Примечание – p – Wilcoxon test

Анализ динамики показателей клеточного иммунитета, фагоцитоза и гематологического показателя интоксикации у пациентов основной группы и группы сравнения с распространенным лекарственно-устойчивым туберкулезом при исходной концентрации IFN- γ $>$ 198,0 пг/мл не выявил статистически значимых различий между исходными значениями и данными через 2 месяца лечения.

Резюмируя данные, приведенные выше, следует отметить положительный эффект комплексной терапии с использованием меглюмина акридонацетата у пациентов с распространенным туберкулезом при исходной концентрации IFN- γ $\leq$ 198,0 пг/мл. Меглюмина акридонацетат, увеличивая исходно низкое общее количество Т-лимфоцитов, способствует и значимому повышению отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4⁺, CD25⁺). В группе пациентов с распространенным лекарственно-чувствительным туберкулезом назначение им меглюмина акридонацетата способствовало также выраженному росту значения иммунорегуляторного индекса.

Применение меглюмина акридонацетата привело к статистически значимому повышению показателя фагоцитоза – фагоцитарного индекса.

В то же время у пациентов с распространенным туберкулезом при исходной концентрации $IFN-\gamma > 198,0$ пг/мл выраженного влияния меглюмина акридоацетата на показатели иммунитета не выявлено. Динамика иммунологических показателей не отличалась от таковой в группе сравнения.

5.5 Динамика типов адаптационных реакций организма у пациентов с распространенными формами туберкулеза при разной исходной концентрации $IFN-\gamma$

Типы АР отражают состояние динамического гомеостаза и зависят от остроты начала заболевания, выраженности интоксикационного синдрома, объема поражения легких, клинической формы и фазы заболевания. Они связаны с иммунологическими, биохимическими и гормональными показателями и отражают состояние гомеостаза. Определение типа АР организма – это простой, доступный, высокоинформативный и дешевый диагностический тест оценки состояния гомеостаза и эффективности терапии у пациентов с туберкулезом [23]. Оценка динамики типов АР проводилась в аналогичных группах пациентов с РФ ТБ, приведенных в разделах 5.3 и 5.4.

При сравнительном анализе характера АР до начала терапии у пациентов с ЛЧ-ТБ ($IFN-\gamma \leq 198,0$ пг/мл) отмечен высокий процент общего количества неполноценных типов реакций (РС, РП, РАН, РТН): 72,3% и 68,8%, соответственно, в ОГ250 и ГС, что отражает нарушения резистентности организма в ответ на специфический процесс (таблица 5.9).

Таблица 5.9. – Динамика типов адаптационных реакций организма у пациентов основной группы и группы сравнения с распространенным лекарственно-чувствительным туберкулезом при исходной концентрации $IFN-\gamma \leq 198,0$ пг/мл

Наименование показателя	Группы пациентов ($IFN-\gamma \leq 198,0$ пг/мл)					
	ОГ250, n=47		Р	ГС, n=45		Р
	исходно	2 мес.		исходно	2 мес.	
РС, %	31,9	10,6	<0,01	20	15,7	0,6
РП, %	2,1	4,2	0,6	4,4	4,4	1,0
РАН, %	23,4	27,7	0,6	31,1	33,3	0,8
РТН, %	14,9	6,4	0,2	13,3	13,3	1,0
Всего неполноценных АР, %	72,3	48,9	<0,05	68,8	66,7	0,8

Наименование показателя	Группы пациентов (IFN- γ $\leq$ 198,0 пг/мл)					
	ОГ250, n=47		Р	ГС, n=45		Р
	исходно	2 мес.		исходно	2 мес.	
РТ, %	6,4	17,1	0,1	11,2	20,0	0,3
РА, %	21,3	34	0,2	20	13,3	0,4
<i>Всего полноценных АР, %</i>	<i>27,7</i>	<i>51,1</i>	<i><0,05</i>	<i>31,2</i>	<i>33,3</i>	<i>0,8</i>

Примечание – р – Fisher exact test «two tailed»

Исходно среди неполноценных типов адаптационных реакций чаще встречались реакции стресса (РС), отражающие наибольшую степень выраженности нарушений гомеостаза, 31,9% и 20% ($p > 0,05$), и неполноценные реакции активации – 23,4% и 31,1% ($p > 0,05$), соответственно, в ОГ250 и в ГС. До лечения в сравниваемых группах выявлен низкий процент общего количества всех полноценных типов адаптационных реакций организма (РА+РТ): 27,7% в ОГ250 и 31,2% в ГС ($p > 0,05$). Таким образом, значимых различий в исходных значениях между рассматриваемыми группами не отмечено.

В ходе оценки динамики отдельных типов АР на фоне проводимой терапии было установлено снижение частоты встречаемости РС в 3 раза в ОГ250, ($p < 0,01$), в то время как в ГС снижение незначительное ($p = 0,6$). Через 2 месяца терапии в ОГ250 также отмечено снижение (в 2,3 раза) частоты РТН ($p = 0,2$), в ГС изменений в частоте встречаемости данного типа реакции не наблюдалось ($p = 1,0$). Указанные выше изменения привели к снижению частоты общего количества неполноценных типов АР организма в ОГ250 на 23,4% ($p < 0,05$), а в ГС – лишь на 2,1% ($p = 0,8$).

На фоне лечения в группах наблюдалось увеличение полноценных типов АР организма. Отмечен рост частоты РТ как в ОГ250 в 2,7 раза ($p = 0,1$), так и ГС в 1,8 раза ($p = 0,3$). Напротив, при анализе в динамике частоты РА в группах установлены разнонаправленные тенденции: в ОГ250 увеличение частоты встречаемости РА с 21,3% до 34% – в 1,6 раза ($p = 0,2$), а в ГС уменьшение с 20% до 11,3% – в 1,8 раза ($p = 0,4$). Отмеченные изменения частоты отдельных типов полноценных реакций адаптации на фоне терапии привели к росту суммарной частоты полноценных типов АР лишь в ОГ250 с 27,7% до 51,1%,

т. е. в 1,8 раза ($p < 0,05$). В ГС после двух месяцев терапии уровень полноценных АР оставался низким и составил 33,3%.

Сравнительный анализ частоты исходных типов адаптационных реакций организма у пациентов ОГ250 и ГС с распространенным лекарственно-чувствительным туберкулезом при исходной концентрации $IFN-\gamma > 198,0$ пг/мл установил также высокий процент общего количества неполноценных типов АР 72,7% в ОГ250 и 71% в ГС. Суммарное количество полноценных АР исходно в обеих группах было низким и составило 27,3% и 29%, соответственно, в ОГ250 и ГС. Анализ динамики частоты типов АР организма на фоне проводимой терапии показал однонаправленные тенденции в группах и не выявил статистически значимых различий между исходными значениями и данными через 2 месяца лечения.

При оценке характера адаптационных реакций до лечения у пациентов с распространенным МЛУ-ТБ при исходной концентрации $IFN-\gamma \leq 198,0$ пг/мл, как и в предыдущих группах, установлен высокий процент суммарного количества неполноценных типов АР организма. Так, сумма частот всех неполноценных реакций (РС, РП, РАН, РТН) составила 73% в ОГ250 и 71,8% в ГС (таблица 5.10).

Таблица 5.10. – Динамика типов адаптационных реакций организма у пациентов основной группы и группы сравнения с распространенным лекарственно-устойчивым туберкулезом при исходной концентрации $IFN-\gamma \leq 198,0$ пг/мл

Наименование показателя	Группы пациентов МЛУ-ТБ ($IFN-\gamma \leq 198,0$ пг/мл)					
	ОГ250, n=37		Р	ГС, n=39		Р
	исходно	2 мес.		исходно	2 мес.	
РС, %	32,4	10,8	<0,05	28,2	15,4	0,2
РП, %	2,7	5,4	0,6	45,2	2,6	0,6
РАН, %	24,4	27	0,8	25,6	35,9	0,3
РТН, %	13,5	5,4	0,2	12,8	12,8	1,0
<i>Всего неполноценных АР, %</i>	73	48,6	<0,05	71,8	66,7	0,6
РТ, %	5,4	16,3	0,1	10,3	25,6	0,08
РА, %	21,6	35,1	0,2	17,9	7,7	0,2
<i>Всего полноценных АР, %</i>	27	51,4	<0,05	28,2	33,3	0,6

Примечание – р – Fisher exact test «two tailed»

Отмечено также, что среди неполноценных типов адаптационных реакций исходно чаще встречались реакции стресса – 32,4% и 28,2%, и неполноценные реакции активации – 24,4% и 25,6%, соответственно, в ОГ250 и в ГС.

До начала терапии в анализируемых группах выявлен низкий процент общего количества всех полноценных типов адаптационных реакций организма (РА+РТ): 27% в ОГ250 и 28,2% в ГС. В процессе анализа динамики частоты встречаемости отдельных типов АР организма на фоне проводимой терапии было установлено снижение частоты встречаемости РС в обеих группах, но разными темпами. Так, в ОГ250 в 3 раза, ($p<0,05$), в то время как в ГС снижение статистически не значимо ($p=0,2$). К концу 2-го месяца терапии в ОГ250 отмечена тенденция к снижению частоты РТН в 2,5 раза ($p=0,2$), в то время как в ГС изменений в динамике данного типа реакции не наблюдалось ($p=1,0$). Указанные выше изменения привели к снижению частоты общего количества неполноценных типов АР организма в ОГ250 с 73% до 48,6% – на 24,4% ($p<0,05$), а в ГС с 71,8% до 66,7% – лишь на 5,1% ($p=0,6$). Сравнительная оценка динамики отдельных типов полноценных АР организма показала рост частоты РТ как в ОГ250 – в 3 раза ($p=0,1$), так и в ГС – в 2,5 раза ($p=0,08$). При анализе частоты РА через 2 месяца в группах установлены разнонаправленные тенденции. Так, в ОГ250 частота РА увеличилась в 1,6 раза ($p=0,2$), а в ГС уменьшилась в 2,3 раза ($p=0,2$). Выявленные изменения частоты отдельных типов полноценных реакций адаптации к концу 2-го месяца привели к росту общего количества полноценных типов АР лишь в ОГ250 с 27,7% до 51,4%, – т. е. в 1,9 раза ($p<0,05$). В ГС после двух месяцев терапии уровень полноценных АР оставался низким и составил 33,3% ($p=0,6$).

Оценка частоты АР организма до начала терапии у пациентов с МЛУ-ТБ (IFN- γ >198,0 пг/мл) выявила также высокий процент общего количества неполноценных АР, который составил 71% в ОГ250 и 70,6% в ГС. Исходно общее количество всех полноценных АР в обеих группах было низким и составило 29% и 29,4%, соответственно, в ОГ250 и ГС. Сравнительный анализ динамики общего количества и отдельных типов АР организма на фоне проводимой терапии не выявил статистически значимых

различий между исходными показателями и данными к концу второго месяца терапии.

Таким образом, применение меглюмина акридонацетата в комплексном лечении пациентов с РФ ТБ ($\text{IFN-}\gamma \leq 198,0$ пг/мл) привело к снижению неполноценных, а, соответственно, повышению полноценных типов АР организма (реакции тренировки и активации). Указанные изменения свидетельствуют об активном использовании пластических субстратов и усилении анаболических процессов на фоне комплексной терапии с использованием меглюмина акридонацетата, указывая на усиление репаративных процессов, способствуя восстановлению структуры легочной ткани и снижению встречаемости патологических типов реактивности. Это в свою очередь способствует росту общей резистентности и повышению эффективности лечения.

5.6 Оценка клинической эффективности терапии у пациентов с распространенными формами туберкулеза

Оценка клинической эффективности терапии пациентов с РФ ТБ проводилась на стационарном этапе и после окончания основного курса лечения. При анализе стационарного лечения учитывались сроки ликвидации клинических проявлений интоксикации, негативации мокроты бактериологическим методом и закрытия полостей распада, подтвержденные рентгенологически. Рассчитывалась экономическая эффективность. Для оценки исхода основного курса лечения туберкулеза использовались стандартные определения исхода лечения туберкулеза в соответствии со стратегией DOTS [122 С. 15]. Клиническая эффективность анализировалась дифференцированно у пациентов тех же групп, что были рассмотрены в предыдущих разделах.

При анализе эффективности стационарного лечения пациентов с распространенным ЛЧ-ТБ при исходной концентрации $\text{IFN-}\gamma \leq 198,0$ пг/мл было установлено, что более быстрая (до 1-го месяца) ликвидация клинических проявлений интоксикационного синдрома наблюдалась в ОГ250 – у 79,5% против 51,5% в ГС ($\chi^2=6,29$, $p<0,01$) (таблица 5.11).

Негативация мокроты бактериологическим методом ко 2 месяцу терапии подтверждена у 44,7% пациентов ОГ250,

а в ГС – у 37,5% ($\chi^2=0,42$, $p=0,5$). К концу 3-го месяца лечения прекращение бактериовыделения было установлено в ОГ250 у 81,6% пациентов, в ГС – у 60% ($\chi^2=4,36$, $p=0,03$). Негативация мокроты к 4-м месяцам достигнута у 86,8% и 67,5% пациентов, соответственно, в ОГ250 и ГС ($\chi^2=4,11$, $p=0,04$).

Таблица 5.11. – Клиническая эффективность стационарного этапа терапии пациентов основной группы и группы сравнения с распространенным лекарственно-чувствительным туберкулезом при исходном уровне IFN- $\gamma \leq 198,0$ пг/мл

Наименование показателя	Группы пациентов (IFN- $\gamma \leq 198,0$ пг/мл)		
	ОГ250, n=47	ГС, n=45	p
	абс. число (%)	абс. число (%)	
Пациенты с исходным наличием интоксикационного синдрома	39 (82,9)	33 (73,3)	>0,05
<i>Ликвидация проявлений интоксикации:</i>			
до 1-го месяца	31 (79,5)	17 (51,5)	<0,01
более месяца	38 (97,4)	30 (90,9)	0,2
Пациенты с исходным наличием бактериовыделения	38 (80,9)	40 (88,9)	>0,05
<i>Прекращение бактериовыделения (конверсия мокроты):</i>			
до 2-х месяцев	17 (44,7)	15 (37,5)	0,5
до 3-х месяцев	31 (81,6)	24 (60,0)	0,03
до 4-х месяцев	33 (86,8)	27 (67,5)	0,04
Пациенты с исходным наличием полостей распада	33 (70,2)	29 (64,4)	>0,05
<i>Закрытие полости распада:</i>			
до 4-х месяцев	16 (48,5)	11 (37,9)	0,4
после 4-х месяцев	24 (72,7)	14 (48,3)	0,04

Примечание – p – test χ^2

Закрытие полостей распада в легких после 4-х месяцев лечения достигнуто у 72,7% пациентов ОГ250 и лишь у 48,3% – ГС ($\chi^2=2,94$, $p=0,04$).

Применение меглюмина акридонацетата в комплексном лечении пациентов с распространенным лекарственно-чувствительным туберкулезом позволило повысить клиническую эффективность терапии, что привело к уменьшению на 23 (18,3%) среднего количества койко-дней, проведенных в стационаре.

При оценке исхода основного курса лечения пациентов с распространенным лекарственно-чувствительным туберкулезом в этих группах «успешное лечение» (сумма числа пациентов с зарегистрированными исходами лечения «излечен» и «лечение завершено») было достигнуто на 25,5% чаще у пациентов ОГ250 и составило 76,6% против 51,1% ГС ($\chi^2=6,49$, $p=0,01$) (таблица 5.12).

Таблица 5.12. – Исход лечения туберкулеза в соответствии со стратегией DOTS пациентов основной группы и группы сравнения с распространенным лекарственно-чувствительным туберкулезом при исходной концентрации IFN- $\gamma \leq 198,0$ пг/мл

Исход лечения	Группы пациентов при исходной концентрации IFN- $\gamma \leq 198,0$ пг/мл		
	ОГ250, n=47	ГС, n=45	p
	абс. число (%)	абс. число (%)	
Излечен	30 (63,8)	17 (37,8)	0,01
Лечение завершено	6 (12,8)	6 (13,3)	0,9
<i>Успешное лечение</i>	36 (76,6)	23 (51,1)	0,01
Неудача в лечении	5 (10,7)	8 (17,8)	0,3
Лечение прервано	1 (2,1)	3 (6,7)	0,3
Умер	4 (8,5)	10 (22,2)	0,07
Переведен	1 (2,1)	1 (2,2)	0,9

Примечание – p – test χ^2

«Неудача в лечении» установлена у 10,7% пациентов ОГ250 против 17,8% в ГС. Результат – «лечение прервано» – в 3,2 раза чаще был зарегистрирован у пациентов в ГС. Исход – «умер» на фоне основного курса лечения от любой причины – зарегистрирован у 8,5% пациентов ОГ250 и 22,2% – ГС (из них у 11,1% пациентов – от туберкулеза).

Сравнительный анализ клинической эффективности терапии на разных временных отрезках у пациентов ОГ250 и ГС с распространенным лекарственно-чувствительным туберкулезом при исходной концентрации IFN- $\gamma > 198,0$ пг/мл не выявил статистически значимых различий.

При оценке эффективности стационарного этапа терапии пациентов с распространенным лекарственно-устойчивым туберкулезом при исходной концентрации IFN- $\gamma \leq 198,0$ пг/мл отмечено, что ликвидация клинических проявлений интоксикационного

синдрома до одного месяца достигнута в ОГ250 у 75,8% против 53,1% в ГС ($\chi^2=3,64$, $p=0,05$) (таблица 5.13).

Таблица 5.13. – Клиническая эффективность стационарного этапа терапии пациентов основной группы и группы сравнения с распространенным лекарственно-устойчивым туберкулезом при исходном уровне $\text{IFN-}\gamma \leq 198,0$ пг/мл

Наименование показателя	Группы пациентов МЛУ-ТБ при исходной концентрации $\text{IFN-}\gamma \leq 198,0$ пг/мл		
	ОГ250, n=37	ГС, n=39	p
	абс. число (%)	абс. число (%)	
Пациенты с исходным наличием интоксикационного синдрома	33 (89,2)	32 (82,1)	>0,05
<i>Ликвидация проявлений интоксикации:</i>			
до 1-го месяца	25 (75,8)	17 (53,1)	0,05
более месяца	31 (93,9)	29 (90,6)	0,6
Пациенты с исходным наличием бактериовыделения	37 (100,0)	39 (100,0)	>0,05
<i>Прекращение бактериовыделения (конверсия мокроты):</i>			
до 2-х месяцев	13 (35,1)	7 (17,9)	0,09
до 4-х месяцев	23 (62,2)	16 (41,0)	0,06
до 6-и месяцев	29 (78,4)	21 (53,8)	0,02
Пациенты с исходным наличием полостей распада	32 (86,5)	33 (84,6)	>0,05
<i>Закрытие полости распада:</i>			
до 4-х месяцев	7 (21,8)	8 (24,2)	0,8
после 4-х месяцев	15 (46,9)	12 (36,4)	0,4

Примечание – p – test χ^2

Негативация мокроты бактериологическим методом к 2-м месяцам лечения подтверждена чаще в ОГ250 пациентов и составила 35,1% против 17,9% в ГС ($\chi^2=2,89$, $p=0,09$). К 4-м месяцам лечения прекращение бактериовыделения было установлено в ОГ250 у 62,2% пациентов, в ГС – у 41% ($\chi^2=3,4$, $p=0,06$). Негативация мокроты в более поздние сроки (после 4-х месяцев) достигнута значимо чаще в группе пациентов, получавших меглюмина акридонатацетат. Так, процент прекращения бактериовыделения у пациентов составил 78,4% и 53,8%, соответственно, в ОГ250 и ГС ($\chi^2=5,08$, $p=0,02$).

Закрытие полостей распада в легких после 4-х месяцев лечения установлено у 46,9% пациентов ОГ250 и у 36,4% – ГС ($\chi^2=0,74$, $p=0,4$).

Применение индуктора интерферона в комплексном лечении пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом повысило клиническую эффективность и привело к сокращению на 39 (16,5%) среднего количества койко-дней, проведенных в стационаре.

При сравнительном анализе исхода основного курса терапии пациентов с распространенным лекарственно-устойчивым туберкулезом при исходной концентрации $IFN-\gamma \leq 198,0$ пг/мл «успешное лечение» подтверждено значимо чаще в ОГ250 – 64,9% против 28,2% ГС ($\chi^2=10,3$, $p<0,01$) (таблица 5.14).

Таблица 5.14. – Исход лечения туберкулеза (в соответствии со стратегией DOTS) у пациентов основной группы и группы сравнения с распространенным лекарственно-устойчивым туберкулезом при исходном уровне $IFN-\gamma \leq 198,0$ пг/мл

Исход лечения	Группы пациентов с МЛУ-ТБ при исходной концентрации $IFN-\gamma \leq 198,0$ пг/мл		
	ОГ250, n=37	ГС, n=39	p
	абс. число (%)	абс. число (%)	
Излечен	19 (51,4)	7 (17,9)	<0,01
Лечение завершено	5 (13,5)	4 (10,3)	0,7
Успешное лечение	24 (64,9)	11 (28,2)	<0,01
Неудача в лечении	6 (16,2)	15 (38,5)	0,03
Лечение прервано	1 (2,7)	3 (7,7)	0,3
Умер	6 (16,2)	9 (23,1)	0,5
Переведен	–	1 (2,5)	0,3

Примечание – p – test χ^2

Результат основного курса – «неудача в лечении» – установлен реже у пациентов ОГ250 и составил 16,2% против 38,5% в ГС ($p=0,03$). «Лечение прервано» в 2,9 раза чаще зарегистрировано у пациентов ГС ($p=0,3$). Исход – «умер» на фоне основного курса лечения от любой причины – зарегистрирован у 16,2% пациентов ОГ250 и 23,1% – ГС ($p=0,5$).

При оценке клинической эффективности на стационарном этапе и после основного курса терапии туберкулеза у пациентов основной группы и группы сравнения с распространенным лекарственно-устойчивым туберкулезом при исходной концентрации $IFN-\gamma > 198,0$ пг/мл не выявил статистически значимых различий.

Таким образом, в комплексном лечении пациентов с распространенными формами лекарственно-чувствительного туберкулеза оптимальным признано использование меглюмина акридон-ацетата в дозе 250 мг в сутки, так как это привело к увеличению в 1,9 раза концентрации IFN- γ ($p < 0,01$) и на 87,6% – соотношения IFN- γ /IL-4 ($p < 0,01$), что обеспечило повышение эффективности лечения. Использование препарата в суточной дозе 500 мг в меньшей степени влияет на прирост уровня IFN- γ ($p = 0,05$), эффективность лечения и является экономически более затратным.

IFN- γ -индуцирующей активности меглюмина акридон-ацетата зависит от исходной концентрации IFN- γ , значимо проявляется при его исходном значении – $\leq 198,0$ пг/мл.

Применение ИИ в комплексном лечении пациентов с распространенными формами лекарственно-чувствительного туберкулеза легких при исходном значении IFN- $\gamma \leq 198,0$ пг/мл приводит:

- к повышению в 3,8 раза содержания IFN- γ в сыворотке крови ($p = 0,01$) и в 2,5 раза – соотношения IFN- γ /IL-4 ($p = 0,01$);
- к росту количества CD3⁺ ($p < 0,05$), CD4⁺ ($p < 0,01$), CD25⁺-лимфоцитов ($p < 0,05$), повышению ФИ ($p < 0,01$) и снижению в 2,2 раза ГПИ ($p < 0,01$);
- к повышению в 1,8 раза полноценных типов АР организма ($p < 0,05$).

Назначение меглюмина акридонацетата пациентам с распространенными формами лекарственно-устойчивого туберкулеза легких при исходном значении IFN- $\gamma \leq 198,0$ пг/мл на фоне химиотерапии обеспечило:

- повышение в 3,8 раза содержания IFN- γ ($p < 0,01$) и снижение IL-4 ($p < 0,05$) в сыворотке крови, в результате – прирост в 4 раза соотношения IFN- γ /IL-4 ($p < 0,01$);
- рост количества CD3⁺ ($p < 0,05$), CD4⁺ ($p < 0,05$), CD25⁺-лимфоцитов ($p < 0,05$), повышение ФИ ($p < 0,01$) и снижение в 2,3 раза ГПИ ($p < 0,01$);
- повышение в 1,9 раза полноценных типов АР организма ($p < 0,05$).

Указанное положительное влияние меглюмина акридонацетата на течение распространенного лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза легких при исходном значении IFN- $\gamma \leq 198,0$ пг/мл позволило повысить клиническую

эффективность на стационарном этапе (по показателям ранней ликвидации клинических проявлений интоксикации, прекращению бактериовыделения, увеличению доли закрытия полостей распада). Это способствовало росту динамики успешных результатов лечения (по данным когортного анализа) на 25,5% при лекарственно-чувствительном ($\chi^2=6,49$, $p=0,01$) и на 36,7% при лекарственно-устойчивом туберкулезе ($\chi^2=10,3$, $p<0,01$).

Дифференцированное назначение меглюмина акридон-ацетата с целью повышения клинической эффективности позволило сократить сроки пребывания со снижением расходов на содержание пациентов в стационаре, и тем самым добиться значительной экономической эффективности.

Использование меглюмина акридонацетата в комплексной терапии распространенного лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого (МЛУ-ТБ) туберкулеза легких при исходном значении $IFN-\gamma > 198,0$ пг/мл не оказало значимого, по сравнению с группой сравнения, влияния на изученные клинико-иммунологические показатели, и тем самым не позволило добиться улучшения результатов терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У пациентов с РФ туберкулеза легких в сравнении с ОФ установлено: повышение относительного уровня $CD8^+$ -лимфоцитов ($p=0,04$), сопровождающееся снижением соотношения $CD4^+/CD8^+$ ($p<0,01$), увеличение относительного ($p=0,03$) и абсолютного ($p=0,02$) содержания $CD25^+$ Т-лимфоцитов, угнетение показателей фагоцитоза: ФИ ($p<0,01$) и ФЧ ($p=0,04$). Распространенный туберкулез характеризуется исходно низким уровнем эндогенного IFN- γ ($p<0,01$) и высоким IL-4 ($p<0,001$), снижением в 6,1 раза соотношения IFN- γ /IL-4 ($p<0,001$), что является признаком дисбаланса цитокинов Th1 и Th2 типов иммунного ответа. При РФ туберкулеза выявлена низкая частота полноценных типов адаптационных реакций организма – 34,8% против 67,7% при ограниченных формах ($p=0,002$).

В группах пациентов с лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым (МЛУ-ТБ) распространенным туберкулезом легких по вышеперечисленным показателям наблюдаются сходные изменения [33, 37–40, 56–58, 62, 63, 65, 67, 128, 186, 244, 294].

2. На модели экспериментального лекарственно-устойчивого туберкулеза доказано, что использование меглюмина акридонацетата в дозе 3,6 мг/кг повысило лечебный эффект этиотропной терапии: по индексу поражения легких ($p<0,001$), по бактериовыделению из легких ($p<0,02$) и усилению поглотительной и переваривающей способности пМф. Назначение меглюмина акридонацетата в дозе 7,2 мг/кг позволило снизить индекс поражения легких ($p<0,05$) и не привело к повышению фагоцитарной способности пМф.

На модели экспериментального лекарственно-чувствительного туберкулеза меглюмина акридонацетат значительно повышал лечебный эффект этиотропной терапии по индексу поражения легких ($p<0,001$), по бактериовыделению из легких ($p<0,001$), оказал стимулирующее действие на параметры фагоцитоза, достоверно повысив поглотительную и переваривающую способность пМф [96, 266].

3. Использование меглюмина акридонацетата в суточной дозе 250 мг в комплексной терапии распространенного туберкулеза легких способствует повышению (в 1,9 раза) уровня сывороточного IFN- γ ($p<0,01$) и увеличению (на 87,6%) коэффициента IFN- γ /IL-4 ($p<0,01$). Назначение меглюмина акридонацетата в дозе 500 мг в сутки в меньшей степени влияет на прирост уровня IFN- γ ($p=0,05$), не повышает клиническую эффективность лечения в сравнении с аналогичными показателями в группе пациентов, получавших препарат в дозе

250 мг в сутки ($p>0,05$), к тому же является экономически более затратным.

IFN- γ -индуцирующая, иммуномодулирующая активность меглюмина акридонацетата зависит от исходной концентрации IFN- γ у пациентов с РФ туберкулеза легких и значимо проявляется при его исходном значении $\leq 198,0$ пг/мл. Применение меглюмина акридонацетата в комплексном лечении пациентов с РФ лекарственно-чувствительного туберкулеза легких при исходном значении IFN- $\gamma \leq 198,0$ пг/мл приводит к повышению в крови (в 3,8 раза) уровня IFN- γ ($p=0,01$), в 2,5 раза – соотношения IFN- γ /IL-4 ($p=0,01$), сопровождается ростом количества CD3⁺ ($p<0,05$), CD4⁺ ($p<0,01$), CD25⁺ Т-лимфоцитов ($p<0,05$), CD4⁺/CD8⁺ ($p<0,05$) и ФИ ($p<0,01$), способствует повышению (в 1,8 раза) частоты полноценных типов АР организма ($p<0,05$).

Назначение меглюмина акридонацетата на фоне химиотерапии пациентам с распространенными формами лекарственно-устойчивого туберкулеза легких при исходном значении IFN- $\gamma \leq 198,0$ пг/мл привело к повышению в крови (в 3,8 раза) содержания IFN- γ ($p<0,01$), снижению IL-4 ($p<0,05$), приросту (в 4 раза) соотношения IFN- γ /IL-4 ($p<0,01$). Корректирующее действие на цитокиновый статус ассоциировано с ростом количества CD3⁺ ($p<0,05$), CD4⁺ ($p<0,05$), CD25⁺ Т-лимфоцитов ($p<0,05$), повышением ФИ ($p<0,01$) и увеличением (в 1,9 раза) частоты полноценных типов АР организма ($p<0,05$) [33, 37, 55, 57, 59, 60, 64, 66, 67, 128, 165, 209, 222, 245, 259, 293, 294].

4. Дифференцированное назначение меглюмина акридонацетата (в суточной дозе 250 мг) в составе комплексной терапии пациентов с распространенным лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких и подтвержденным иммунологическим дисбалансом при исходном уровне IFN- $\gamma \leq 198,0$ пг/мл привело к повышению клинической эффективности на стационарном этапе (по показателям ранней ликвидации клинических проявлений интоксикации, прекращению бактериовыделения, закрытию полостей распада) и тем самым к росту «успешного лечения» (по данным когортного анализа) на 25,5% при лекарственно-чувствительном ($\chi^2=6,49$, $p=0,01$) и на 36,7% при лекарственно-устойчивом туберкулезе ($\chi^2=10,3$, $p<0,01$). Повышение клинической эффективности позволило сократить сроки пребывания пациентов в стационаре при лекарственно-чувствительном туберкулезе на 23 (18,3%) койко-дня, а при лекарственно-устойчивом – на 39 (16,5%) койко-дней [33, 54, 56, 63, 65, 67, 128, 186, 209, 222, 243, 244, 259, 263].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Авдеев, С. Применение аэрозоля γ -интерферона при лечении туберкулеза легких, вызванного мультирезистентными штаммами / С. Авдеев // Рос. мед. журн. [Электронный ресурс]. – 1998. – Т. 6, № 16. – Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_2267.htm. – Дата доступа: 16.07.2014.
2. Активированные кислородные метаболиты при туберкулезе / В. А. Краснов [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 9. – С. 9–17.
3. Александрова, А. Е. Иммуотропная активность противомикробных средств, используемых во фтизиатрии / А. Е. Александрова, Т. И. Виноградова // Проблемы туберкулеза. – 1996. – № 2. – С. 43–45.
4. Александрова, А. Е. Оценка тяжести туберкулезного процесса в легких мышей / А. Е. Александрова, Б. М. Ариэль // Проблемы туберкулеза. – 1993. – № 3. – С. 52–53.
5. Аллельный полиморфизм гена IFN-гамма при туберкулезе легких / Е. Л. Никулина [и др.] // Мед. иммунология. – 2010. – № 3 (12). – С. 259–264.
6. Амиксин в лечении экспериментального туберкулеза / Г. Б. Соколова [и др.] // Большой целевой журн. о туберкулезе. – 2000. – № 11/12. – С. 19–23.
7. Антигенспецифическая индукция интерферона- γ в образцах крови *in vitro* для оценки противотуберкулезного инфицирования и поствакцинальной аллергии / Л. И. Мордовская [и др.] // Научные труды : (к 85-летию со дня рождения заслуж. деятеля науки, проф. М. М. Авербаха) / под ред. В. И. Литвинова. – Москва : Изд-во МНПЦБТ, 2010. – С. 48–52.
8. Антиоксиданты и иммуотропные препараты в терапии больных туберкулезом легких / Л. Лазаренко [и др.] // Врач. – 2005. – № 9. – С. 66–67.
9. Арчакова, Л. И. Комплексная терапия больных инфильтративным туберкулезом легких с применением рекомбинантных интерлейкинов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / Л. И. Арчакова ; С.-Петербург. НИИ фтизиопульмонологии М-ва здравоохранения Рос. Федерации. – Санкт-Петербург, 2001. – 22 с.
10. Арчакова, Л. И. Совершенствование терапии на основе изучения иммуногенетических факторов в формировании туберкулеза легких : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.26 / Л. И. Арчакова ;

С.-Петерб. НИИ фтизиопульмонологии Федер. агентства по высоко-технол. мед. помощи. – Санкт-Петербург, 2009. – 39 с.

11. Аршинова, С. С. Иммунный статус и эффективность полик-сидония в комплексном лечении больных активным туберкулезом легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / С. С. Аршинова ; Ин-т иммунологии Федер. упр. «Медбиоэкстрем» при М-ве здравоохранения Рос. Федерации. – Москва, 2001. – 27 с.

12. Баласанянц, Г. С. Некоторые аспекты патогенетической те-рапии при туберкулезе в современных условиях / Г. С. Баласанянц, Д. С. Суханов // Терапевт. арх. – 2011. – № 8 (83). – С. 21–25.

13. Баласанянц, Г. С. Клиническая и прогностическая значи-мость определения молекул средней массы и серологической реакции иммуноферментного анализа у больных туберкулезом легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / Г. С. Баласанянц ; С.-Петерб. НИИ фтизиопульмонологии. – Санкт-Петербург, 1992. – 19 с.

14. Банержи, А. Медицинская статистика понятным языком : вводный курс / А. Банержи ; под ред. В. П. Леонова. – Москва : Практ. мед., 2007. – 287 с.

15. Бармина, Н. А. Непрямая лимфотропная терапия иммуно-корректором ронколейкином при лечении туберкулеза легких у детей и подростков / Н. А. Бармина // Перм. мед. журн. – 2006. – Т. 23, № 4. – С. 67–71.

16. Басек, Т. С. Предоперационная иммунокоррекция рекомби-нантным IL-2 (ронколейкин) больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / Т. С. Басек ; С.-Петерб. НИИ фтизиопульмонологии М-ва здравоохранения Рос. Федерации. – Санкт-Петербург, 2000. – 20 с.

17. Белоцкий, С. М. Воспаление. Мобилизация клеток и клини-ческие эффекты / С. М. Белоцкий, Р. Р. Авталион. – Москва : Бином, 2008. – С. 94–104.

18. Беянина, А. В. Циклоферон в терапии больных туберкуле-зом легких с лекарственным и вирусным поражением печени : пособие для врачей / А. В. Беянина, А. К. Иванов, В. Г. Радченко. – Санкт-Петербург : Семакс, 2010. – 16 с.

19. Беянина, А. В. Гепатопротекторная и антиоксидантная терапия больных туберкулезом легких с вирусным и лекарственным поражением печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 ; 14.00.26/ А. В. Беянина ; С.-Петерб. гос. мед. акад. им. И. И. Мечникова. – Санкт-Петербург, 2009. – 19 с.

20. Биохимические механизмы реализации противовирусной и интерферониндуцирующей активности амиксина и его аналогов / Ф. И. Ершов [и др.] // Укр. біохім. журн. – 2001. – № 4. – С. 108–113.

21. Бойко, А. В. Стан неспецифічного та специфічного імунного протиінфекційного захисту організму у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень при комплексному лікуванні із застосуванням лаферону / А. В. Бойко // Буков. мед. вісн. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 3–15.

22. Борисов, С. Е. Этиотропное лечение туберкулеза – насущные проблемы и возможные решения / С. Е. Борисов, Н. В. Литвинова // Научные труды : (к 85-летию со дня рождения заслуж. деятеля науки, проф. М. М. Авербаха) / под ред. В. И. Литвинова. – Москва : Изд-во МНПЦБТ, 2010. – С. 214–227.

23. Браженко, О. Н. Комплекс диагностических и лечебных мероприятий в реабилитации больных туберкулезом и саркоидозом органов дыхания легких : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.26 ; 14.00.51 / О. Н. Браженко ; С.-Петерб. гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова ; Федер. агентство по здравоохранению и соц. развитию. – Санкт-Петербург, 2008. – 40 с.

24. Браженко, О. Н. Типы адаптационных реакций организма во взаимосвязи с основными показателями гомеостаза у больных туберкулезом и саркоидозом / О. Н. Браженко // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2007. – № 1 (17). – С. 296–297.

25. Будрицкий, А. М. Применение Ронколейкина в комплексном лечении больных распространенным туберкулезом легких / А. М. Будрицкий, В. С. Самцов, И. В. Кучко // Иммунология. – 2000. – № 3. – С. 75–79.

26. Будрицкий, А. М. Клинико-иммунологическое обоснование иммунокоррекции при различных вариантах инфильтративного туберкулеза легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 ; 14.00.26 / А. М. Будрицкий ; Витеб. ордена Дружбы народов мед. ун-т. – Витебск, 2005. – 22 с.

27. Вартамян, Ф. Е. Туберкулез: проблемы и научные исследования в странах мира / Ф. Е. Вартамян, К. П. Шаховский // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 2. – С. 48–50.

28. Васильев, В. С. Критерии оценки тяжести болезни и выздоровления при скарлатине / В. С. Васильев, В. И. Комар // Здравоохранение Белоруссии. – 1983. – № 2. – С. 38–40.

29. Васильева, Г. Ю. Повышение эффективности комплексного лечения больных деструктивным туберкулезом легких с примени-

ем иммуномодулятора бестима : автореф. дис. ... канд. мед. наук. : 14.00.26 / Г. Ю. Васильева ; С.-Петерб. НИИ фтизиопульмонологии М-ва здравоохранения Рос. Федерации. – Санкт-Петербург, 2004. – 23 с.

30. Васильева, И. А. Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания / И. А. Васильева, А. Т. Сигаев, В. И. Чуканов // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 4. – С. 3–8.

31. Взаимосвязь лекарственной непереносимости и иммунологических нарушений у больных туберкулезом легких / М. Н. Ломако [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1991. – № 5. – С. 51–54.

32. Взаимосвязь типов адаптационных реакций организма у впервые выявленных больных туберкулезом с другими показателями гомеостатического равновесия : материалы IX съезда фтизиатров России, (Москва, 1-3 июня 2011 г.) / О. Н. Браженко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 70–71.

33. Взаимосвязь уровня эндогенного интерферона-гамма и риска гепатотоксических реакций у больных туберкулезом органов дыхания / Д. С. Суханов [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. – 2012. – № 6. – С. 40–43.

34. Виноградова Т. И. Совершенствование этиотропной терапии туберкулеза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. : 14.00.26 / Т. И. Виноградова ; С.-Петерб. НИИ фтизиопульмонологии. – Санкт-Петербург, 1994. – 39 с.

35. Влияние тилорона на системы перекисного окисления и антиперекисной защиты в норме и при гипоксии / Б. Н. Галкин [и др.] // Вопр. мед. химии. – 1990. – Т. 36, № 1. – С. 60–62.

36. Влияние циклоферона на биологические свойства бактериальных внутриклеточных патогенов / О. В. Бухарин [и др.] // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2005. – № 3. – С. 8–10.

37. Влияние циклоферона на показатели иммунорезистентности у больных туберкулезом легких / С. Н. Демидик [и др.] // Первые итоги работы фтизиатрической службы по внедрению стратегии «Stop-TB» в практическое здравоохранение : материалы междунар. науч.-практ. конф., Гродно, 24-25 сент. 2009 г. / редкол.: И. С. Гельберг (отв. ред.) [и др.]. – С. 243–245.

38. Влияние циклоферона на показатели иммунорезистентности у пациентов с туберкулезом легких / С. Н. Демидик [и др.] // Інфекційні і паразитарні хвороби в практиці клініциста: сучасний стан діагностики, лікування та їх запобігання : матеріали наук.-практ.

конф. 3 міжнар. участю, Харків, 1-2 квіт. 2010 р. – Харків, 2010. – С. 113–114.

39. Влияние циклоферона на уровень интерферона- γ у больных туберкулезом органов дыхания / С. Н. Демидик [и др.] // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 21-23 окт. 2010 г. / редкол.: П. К. Яблонский [и др.]. – Санкт-Петербург, 2010. – С. 325–326.

40. Возможности коррекции нарушений иммунитета при туберкулезной инфекции / Д. С. Суханов [и др.] // Клин. мед. – 2010. – № 6. – С. 14–19.

41. Волчегорский, И. А. Ординальная оценка рентгенологических и клинических проявлений инфильтративного туберкулеза легких / И. А. Волчегорский, П. Н. Новоселов, Т. В. Астахова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 9. – С. 33–37.

42. Волчегорский, И. А. Показатели системы перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита как предикторы неблагоприятного течения инфильтративного туберкулеза легких / И. А. Волчегорский, П. Н. Новоселов, А. А. Болотов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 4. – С. 28–32.

43. Гавриленко, В. С. Клиническая структура туберкулеза органов дыхания у впервые выявленных взрослых больных / В. С. Гавриленко, Т. С. Хрулева // Проблемы туберкулеза. – 1997. – № 5. – С. 9–12.

44. Гедымин, Л. Е. Влияние иммуномодулятора на течение экспериментального туберкулеза / Л. Е. Гедымин, В. В. Ерохин, Л. Н. Лепехин // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 1. – С. 45–52.

45. Гергерт, В. Я. Индивидуальные подходы к комплексному лечению распространенных туберкулезных процессов у подростков / В. Я. Гергерт, Л. И. Русакова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 8. – С. 33–37.

46. Гергерт, В. Я. Цитокины в патогенезе туберкулеза легких / В. Я. Гергерт, Г. А. Космиади, З. П. Абрамова // Проблемы туберкулеза. – 1995. – № 2. – С. 32–35.

47. Грачева, М. П. Легочные макрофаги при развитии туберкулезного воспаления в легких и пути коррекции их функциональной активности : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.26 / М. П. Грачева; Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова. – Москва, 1994. – 37 с.

48. Гриб, Ф. Ю. Влияние патогенов на продукцию интерферонов и других цитокинов (обсуждение актуальной проблемы) / Ф. Ю. Гриб // Интерферон-2011 : сб. науч. ст. к 80-летию акад.

/ НИИЭМ им. почет. акад. Н. Ф. Гамалеи ; редкол.: Т. П. Оспельникова [и др.]. – Москва, 2012. – С. 158–181.

49. Грибанов, Г. А. Липидный состав и функциональная активность полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови человека / Г. А. Грибанов, И. В. Мельников, Л. В. Бедулева // Иммунология. – 2004. – Т. 25, № 5. – С. 268–271.

50. Гунтупова, Л. Д. Особенности иммунологии туберкулеза / Л. Д. Гунтупова, С. Е. Борисов // Всероссийская научно-практическая конференция : науч. тр., Санкт-Петербург, 29-31 окт. 2008 г. / под ред. чл.-корр. РАМН Ю. Н. Левашева. – Санкт-Петербург, 2008 – С. 150–151.

51. Гуревич, Г. Л. Клиническое руководство по лечению туберкулеза : метод. рук. / Г. Л. Гуревич, Е. М. Скрягина, О. М. Калечиц ; ГУ «НИИ ПиФ». – Минск : Белсенс, 2009. – 126 с.

52. Гуревич, Г. Л. Особенности клиники, метаболических нарушений и лечения у больных туберкулезом легких в современных радиэкологических условиях : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.26 / Г. Л. Гуревич ; Мин. гос. мед. ин-т. – Минск, 1997. – 32 с.

53. Давыдова, В. М. Течение экспериментального туберкулеза у животных, предварительно иммунизированных живой туберкулезной вакциной / В. М. Давыдова // Вопросы иммунитета, профилактики и антибактериальной терапии при туберкулезе: клинико-экспериментальные наблюдения : [сб. ст.] / [ред. проф. А. М. Рабиновича]. – Ленинград, 1963. – С. 292–312.

54. Демидик, С. Н. Анализ клинической эффективности комплексного лечения пациентов с распространенными формами туберкулеза легких / С. Н. Демидик, Д. С. Суханов, С. Б. Вольф // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации : материалы 1-го Конгр. Ассоц. «Национальная Ассоциация фтизиатров», Санкт-Петербург, 18-20 окт. 2012 г. / Нац. Ассоц. фтизиатров ; под ред. проф. П. К. Яблонского. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 145–146.

55. Демидик, С. Н. Влияние комбинированной терапии с использованием циклоферона на показатели иммунитета больных распространенными формами туберкулеза легких / С. Н. Демидик, С. Б. Вольф, Д. С. Суханов // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации : материалы 1-го Конгр. Ассоц. «Национальная Ассоциация фтизиатров», Санкт-Петербург, 18-20 окт. 2012 г. / Нац. Ассоц. фтизиатров ; под ред. проф. П. К. Яблонского. – С.-Петербург, 2012. – С. 147–148.

56. Демидик, С. Н. Влияние циклоферона на концентрацию интерферона-гамма и интерлейкина-4 в крови у пациентов с туберкулезом легких / С. Н. Демидик, С. Б. Вольф, Д. С. Суханов // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом : материалы Всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 20-22 окт. 2011 г. / под. ред. П. К. Яблонского. – Санкт-Петербург, 2011. – С. 164–166.

57. Демидик, С. Н. Влияние циклоферона на показатели адаптационных реакций организма по морфологическому составу лейкоцитов периферической крови / С. Н. Демидик // Первые итоги работы фтизиатрической службы по внедрению стратегии «Stop-TB» в практическое здравоохранение : материалы междунар. науч.-практ. конф., Гродно, 24-25 сент. 2009 г. / редкол.: И. С. Гельберг (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2009. – С. 246–249.

58. Демидик, С. Н. Влияние циклоферона на уровень IFN- γ и IL-4 в крови у больных туберкулезом / С. Н. Демидик, Д. С. Суханов // Санкт-Петербургские научные чтения – 2011 : тез. IV Междунар. молодеж. мед. конгр., Санкт-Петербург, 7-9 дек. 2011 г. – Санкт-Петербург, 2011. – С. 328.

59. Демидик, С. Н. Влияние циклоферона на характер адаптационных реакций периферической крови у больных туберкулезом / С. Н. Демидик // Актуальные проблемы медицины : материалы науч.-практ. конф., Гродно, 17 дек. 2009 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; отв. ред. В. М. Шейбак. – Гродно, 2009. – С. 16–18.

60. Демидик, С. Н. Динамика концентрации интерферона-гамма и интерлейкина-4 в сыворотке крови у пациентов с туберкулезом легких / С. Н. Демидик, С. Б. Вольф, М. В. Горецкая // Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики туберкулеза в свете стратегии «Stop TB» : сб. ст. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию каф. фтизиопульмонологии, Гродно, 8 дек. 2011 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. Б. Вольф [и др.]. – Минск, 2011. – С. 43–46.

61. Демидик, С. Н. Динамика показателей лейкоцитарной формулы у больных туберкулезом на фоне применения циклоферона / С. Н. Демидик, С. Б. Вольф, Д. С. Суханов // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом : материалы Всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 20-22 окт. 2011 г. / под. ред. П. К. Яблонского. – Санкт-Петербург, 2011. – С. 166–168.

62. Демидик, С. Н. Динамика показателей лейкоцитарной формулы у больных туберкулезом на фоне комбинированной терапии с циклофероном / С. Н. Демидик, Д. С. Суханов // Санкт-Петербургские научные чтения – 2011 : тез. IV междунар. молодеж.

мед. конгр., Санкт-Петербург, 7-9 дек. 2011 г. – Санкт-Петербург, 2011. – С. 328.

63. Демидик, С. Н. Индукторы интерферона в комплексной терапии больных туберкулезом органов дыхания / С. Н. Демидик, М. В. Горецкая, Д. С. Суханов // Актуальні питання пульмонології: обмін досвідом та перспективи розвитку : матеріали наук.-практ. конф., Чернівці, 8-9 верес. 2011 р. – Чернівці, 2011. – С. 28–30.

64. Демидик, С. Н. Комплексное лечение распространенного туберкулеза легких с применением циклоферона / С. Н. Демидик // Журн. ГрГМУ. – 2012. – № 2. – С. 47–50.

65. Демидик, С. Н. Оценка клинической эффективности комплексной терапии больных с распространенными формами туберкулеза легких / С. Н. Демидик // Актуальные проблемы туберкулеза и оздоровительного питания (кумысотерапия) : материалы межрег. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 130-летию докл. Р. Коха о возбудителе туберкулеза, Тверь, 23 марта 2012 г. – Тверь, 2012. – С. 64–66.

66. Демидик, С. Н. Положительное влияние циклоферона на показатели иммунорезистентности у больных с туберкулезом : материалы IX съезда фтизиатров России, Москва, 1-3 июня 2011 г.) / С. Н. Демидик // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 123–124.

67. Демидик, С. Н. Циклоферон в комплексной терапии больных с распространенными формами туберкулеза легких / С. Н. Демидик, Д. С. Суханов // Эксперим. и клин. фармакология. – 2012. – № 5. – С. 17–20.

68. Диагностическое значение изучения специфического противотуберкулезного иммунитета у больных туберкулезом и другой легочной патологии / Д. А. Аданбеков [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1997. – № 3. – С. 20–23.

69. Дидковский, Н. А. Индукторы интерферона новый класс иммуномодуляторов / Н. А. Дидковский, И. К. Малашенкова, Э. Б. Тазулахова // Аллергология. – 1998. – № 2. – С. 26–32.

70. Дозозависимая интерферониндуцирующая активность и фармакокинетика циклоферона у здоровых лиц / Д. С. Суханов [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. – 2012. – Т. 75, № 1. – С. 23–26.

71. Дунтау, А. П. Механизмы эндотоксикоза при туберкулезе легких / А. П. Дунтау, А. В. Ефремов, В. В. Бакаев // Проблемы туберкулеза. – 1999. – № 1. – С. 37–39.

72. Дьякова, М. Е. Гамма-интерферон и аденозиндезаминаза в диагностике туберкулезного плеврита / М. Е. Дьякова, О. Т. Титаренко, Т. Л. Перова // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 12. – С. 27–29.

73. Евстафьев, Ю. А. Клиническая оценка некоторых иммунологических тестов в диагностике развития побочных реакций при лекарственной терапии больных активным туберкулезом легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.77.76 / Ю. А. Евстафьев ; Моск. НИИ туберкулеза. – Москва, 1972. – 31 с.

74. Елькин, А. В. Результаты хирургического лечения больных прогрессирующим туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями / А. В. Елькин, Ю. М. Репин, Ю. Н. Левашев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 11. – С. 22–25.

75. Ершов, Ф. И. От чего зависят эффекты индукторов интерферона / Ф. И. Ершов, Э. Б. Тазулахова // Интерферон-2011 : сб. науч. ст. к 80-летию акад. / НИИЭМ им. почет. акад. Н. Ф. Гамалеи ; редкол.: Т. П. Оспельникова [и др.]. – Москва, 2012. – С. 80–106.

76. Железникова, Г. Ф. Взаимодействие возбудителя инфекции с клетками иммунной системы хозяина / Г. Ф. Железникова, В. В. Иванова, Н. Е. Монахова // Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей : монография / Г. Ф. Железникова, В. В. Иванова, Н. Е. Монахова. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2007. – Гл. 1. – С. 8–40.

77. Заболотных, Н. В. Цитокины в патогенезе и лечении экспериментального туберкулеза / Н. В. Заболотных // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 113.

78. Заболотных, Н. В. Экспериментальное обоснование перспективных технологий терапии туберкулеза с использованием рекомбинантных интерлейкинов и синтетического дипептида бестима : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.26 / Н. В. Заболотных ; С.-Петерб. НИИ фтизиопульмонологии М-ва здравоохранения Рос. Федерации. – Санкт-Петербург, 2003. – 46 с.

79. Заболотных, Н. В. Действие $\gamma 1\text{b}-1\text{p}$ (беталейкина) и $\gamma 1\text{b}-2$ (ронколейкина) на процессы репаративной регенерации / Н. В. Заболотных, Т. И. Виноградова // Мед. иммунология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 122.

80. Забродский, П. Ф. Иммуностимулирующие свойства полиоксидония при остром отравлении антихолинэстеразными токсичными химикатами / П. Ф. Забродский, В. Г. Мандыч, В. Г. Германчук // Эксперим. и клин. фармакология. – 2006. – Т. 69, № 6. – С. 37–39.

81. Захарова, М. В. Особенности цитокинового профиля и интерферонового статуса больных туберкулезом легких / М. В. Захарова, В. А. Стаханов, М. В. Мезенцева // Инфекц. болезни. – 2011. – № 1 (9). – С. 47–50.

82. Значение новых критериев оценки гомеостаза и реактивности организма при лимфаденопатиях и плевральных выпотах в кли-

нике туберкулеза / Браженко Н. А. [и др.] // Ученые записки С.-Петерб. ГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2003. – Т. 10, № 4. – С. 46–49.

83. Значение определения интерферона-гамма в диагностике туберкулезного экссудативного плеврита / С. Д. Даренская [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 2. – С. 29–32.

84. Значимость комплексного исследования состояния иммунитета и вирусологического обследования больных с острой и хронической герпетическими инфекциями / А. В. Мельниченко [и др.] // Интерферон-2011 : сб. науч. ст. к 80-летию акад. / НИИЭМ им. почет. акад. Н. Ф. Гамалеи ; редкол.: Т. П. Оспельникова [и др.]. – Москва, 2012. – С. 347–354.

85. Иванова, Л. А. Современные методы коррекции этиопатогенетической терапии деструктивных форм туберкулеза легких : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.26 / Л. А. Иванова ; Ленингр. НИИ туберкулеза. – Ленинград, 1995. – 29 с.

86. Ивлева, С. Р. Использование препарата циклоферон в терапии остро прогрессирующих форм туберкулеза легких / С. Р. Ивлева // Вестн. С.-Петерб. мед. акад. им. И. И. Мечникова. – 2006. – № 1. – С. 213–215.

87. Изменение уровня антигениндуцированного ИФН- γ у больных туберкулезом легких в ходе противотуберкулезной терапии / Н. В. Макарова [и др.] // Научные труды : (к 85-летию со дня рождения заслуж. деятеля науки, проф. М. М. Авербаха) / под ред. В. И. Литвинова. – Москва : Изд-во МНПЦБТ 2010. – С. 53–58.

88. Ильинская, И. Ф. Актуальные вопросы рациональной интерферонотерапии при туберкулезе / И. Ф. Ильинская // Клин. иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2012. – № 3. – С. 18–22.

89. Ільїнська, І. Ф. Застосування суміші омега-3 поліненасичених жирних кислот та молекулярного комплексу РНК-тилорон на формування протитуберкульозного імунітету у тварин з макрофагальним імунодефіцитом [Електронний ресурс] / І. Ф. Ільїнська // URL <http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/original/2010/ilyinskaya2010.pdf>.

90. Иммунный статус больных активным туберкулезным спондилитом / В. Н. Гусева [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 6. – С. 25–28.

91. Иммунный статус больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом на фоне противотуберкулезной химиотерапии / В. В. Новицкий [и др.] // Иммунология. – 2007. – Т. 28, № 1. – С. 27–30.

92. Иммунный статус больных туберкулезом у лиц пожилого и старческого возраста / Д. А. Адамбеков [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1996. – № 2. – С. 22–24.

93. Иммунный статус у впервые выявленных больных туберкулезом легких / Л. Н. Жбанова [и др.] // Рос. мед. журн. – 1999. – № 2. – С. 32–34.

94. Иммунология / Д. Мейл [и др.] ; [пер. с англ. и науч. ред. Л. В. Ковальчук и др.]. – Москва : Логосфера, 2007. – 555 с.

95. Иммуномодулятор полиоксидоний в комплексной терапии больных туберкулезом легких / С. С. Аршинова [и др.] // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 35–40.

96. Иммуотропная и антигипоксанта́ная терапия экспериментального лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза / Д. С. Суханов [и др.] // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2013. – № 1. – С. 65–69.

97. Интерлейкин-2 в коррекции анергии Т-клеток у больных туберкулезом легких / Л. В. Сахно [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 1. – С. 48–52.

98. Интерлейкины: клинко-экспериментальное обоснование в комплексном лечении туберкулеза : пособие для врачей / А. В. Елькин [и др.] ; под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Ю. Н. Левашева. – Санкт-Петербург : С.-Петерб. НИИ фтизиопульмонологии М-ва здравоохранения России, 2005. – 32 с.

99. Интерфероновые иммунобиологические препараты. Перспективы их применения в лечении инфекционных больных / С. С. Афанасьев [и др.] // Вестн. Рос. АМН. – 2003. – № 1. – С. 44–48.

100. Использование циклоферона и интерферона человеческого гамма-препарата ингарон в комплексном лечении больных туберкулезом легких и ВИЧ-инфекций / И. Йола [и др.] // Вестн. С.-Петерб. ГМА им. И. И. Мечникова. – 2006. – № 3 (7). – С. 150–154.

101. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов цитокиновых сигналов с туберкулезом легких / А. Р. Ан [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 8. – С. 34–39.

102. Исследование внутриклеточной локализации циклоферона, связывание его с ДНК и стимуляция экспрессии цитокинов в клетках при воздействии циклоферона / А. Л. Коваленко [и др.] // Цитология. – 2000. – Т. 42, № 7. – С. 659–664.

103. Исследование эффективности и переносимости ронколейкина при лечении прогрессирующего туберкулеза легких : пособие для врачей / ФГУ «С.-Петерб. НИИ фтизиопульмонологии Росмедтехнологий» ; авт.-сост. А. Б. Елькин. – Санкт-Петербург, 2009. – 36 с.

104. Итоги работы фтизиатрической службы Республики Беларусь и пути оптимизации противотуберкулезной помощи населению / Г. Л. Гуревич [и др.] // Проблемы фтизиатрической и пульмонологической служб на современном этапе : материалы VII съезда фтизиатров Респ. Беларусь и науч.-практ. конф., «Диагностика и лечение туберкулеза в свете международной стратегии DOTS», Минск, 22-23 мая 2008 г. – Минск, 2008. – С. 4–12.

105. Йола, А. И. Сравнительная клинико-лабораторная и эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции в сочетании с туберкулезом легких в Нигерии и России : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / А. И. Йола ; С.-Петерб. НИИ фтизиопульмонологии Федер. агентства по здравоохранению и соц. развитию. – Санкт-Петербург, 2006. – 23 с.

106. Казеозная пневмония : монография / В. В. Ерохин [и др.] ; под общ. ред. В. В. Ерохина. – Москва : Медицина, 2008. – 192 с.

107. Каминская, Г. О. Изменения уровней оксида азота в мононуклеарах и нейтрофилах крови у больных с различным течением туберкулеза легких / Г. О. Каминская, Р. Ю. Абдуллаев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 8. – С. 41–44.

108. Каминская, Г. О. Качественная оценка метаболических сдвигов, сопутствующих остропрогрессирующему течению туберкулеза легких / Г. О. Каминская, Р. Ю. Абдуллаев, Б. А. Серебряная // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 7. – С. 53–57.

109. Каминская, Г. О. Некоторые метаболические характеристики циркулирующих фагоцитов у больных с разными вариантами течения туберкулеза легких / Г. О. Каминская, Р. Ю. Абдуллаев // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 3. – С. 38–42.

110. Карачунский, М. А. Эффективность интенсивного этапа химиотерапии туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста / М. А. Карачунский, Т. Е. Уварова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 3. – С. 19–21.

111. Карачунский, М. А. Переносимость интенсивной химиотерапии больными старческим туберкулезом / М. А. Карачунский, Г. О. Каминская, Т. Е. Уварова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 3. – С. 25–27.

112. Карпов, А. В. Изучение интерферогенных свойств комплексов дрожжевая РНК-тилорон в культуре клеток / А. В. Карпов, Н. М. Жолобак // Антибиотики и химиотерапия. – 1995. – Т. 40, № 5. – С. 20–23.

113. Карпов, А. В. Продукция интерферонов I типа в организме под действием молекулярных комплексов дрожжевая РНК-тилорон / А. В. Карпов, Н. М. Жолобак // *Вопр. вирусологии.* – 1996. – № 1. – С. 13–16.

114. Кетлинский, С. А. Генетический анализ чувствительности организма к туберкулезной инфекции / С. А. Кетлинский // *Вестн. АМН.* – 2001. – № 1. – С. 11–24.

115. Кетлинский, С. А. Эндогенные иммуномодуляторы / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев, А. А. Воробьева. – Санкт-Петербург : Гиппократ, 1992. – 256 с.

116. Кетлинский, С. А. Перспективы клинического применения рекомбинантных цитокинов / С. А. Кетлинский // *Вестн. РАН.* – 1993. – № 2. – С. 11–16.

117. Кетлинский, С. А. Иммунология для врача / С. А. Кетлинский, Н. М. Калинина. – Санкт-Петербург : Гиппократ, 1998. – 156 с.

118. Кетлинский, С. А. Цитокины в иммунопатогенезе туберкулеза / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев // *Цитокины* / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2008. – С. 425–440.

119. Кибрик, Б. С. Бактериологическое обоснование противотуберкулезного действия иммуностропного препарата тубосан / Б. С. Кибрик, А. В. Павлов, О. Г. Челнокова // *Эксперим. и клин. фармакология.* – 2013. – Т. 76, № 2. – С. 20–22.

120. Киселев, О. И. Индукция интерферонов: новые подходы к созданию функциональных индукторов / О. И. Киселев, Б. И. Ткаченко, Ф. И. Ершов // *Мед. акад. журн.* – 2005. – Т. 5, № 2. – С. 76–95.

121. Клиническая и иммунологическая эффективность иммуномодулятора ликопида при туберкулезе легких / А. С. Свистунова [и др.] // *Иммунология.* – 2000. – № 5. – С. 59–62.

122. Клиническое руководство по лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 22.08.2012 № 939 / Е. М. Скрыгина [и др.]. – Минск : РНПЦ Пиф, 2012. – 84 с.

123. Кноринг, Б. Е. Особенности иммунного статуса больных туберкулезом легких и его роль в диагностике, прогнозировании течения и иммунокоррекции терапии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.26 / Б. Е. Кноринг ; М-во здравоохранения России, С.-Петерб. НИИ фтизиопульмонологии. – Санкт-Петербург, 1996. – 46 с.

124. Кноринг, Б. Е. Особенности иммунного статуса как основа для прогноза заболеваний легких / Б. Е. Кноринг // *Проблемы туберкулеза.* – 1996. – № 1. – С. 15–17.

125. Ковалева, Р. Г. Амиксин в комплексной терапии больных инфильтративным туберкулезом легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / Р. Г. Ковалева ; С.-Петерб. НИИ фтизиопульмонологии Федер. агентства по здравоохранению и соц. развитию. – Санкт-Петербург, 2006. – 21 с.

126. Комогорова, Е. Э. Уровень CD3-лимфоцитов, содержащих интерферон- γ у больных туберкулезом легких и его изменение после включения в комплексную терапию полиоксидония / Е. Э. Комогорова, Е. В. Костенко, В. А. Стаханов // Иммунология. – 2004. – Т. 25, № 4. – С. 210–213.

127. Комплексная терапия туберкулеза легких с применением рекомбинантных интерлейкинов / Л. А. Скворцова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 10. – С. 9–13.

128. Комплексное лечение больных туберкулезом легких с включением циклоферона как средства патогенетической терапии / С. Н. Демидик [и др.] // Интерферон-2011 : сб. науч. ст. к 80-летию акад. / НИИЭМ им. почет. акад. Н. Ф. Гамалеи ; редкол.: Т. П. Оспельникова [и др.]. – Москва, 2012. – С. 286–290.

129. Комплексное лечение прогрессирующего туберкулеза легких с применением ронколейкина : учеб. пособие / А. В. Елькин [и др.]. – Санкт-Петербург, 2002. – 104 с.

130. Контролируемое лечение – залог успеха химиотерапии туберкулеза / Г. Л. Гуревич [и др.] // Особенности диагностики и лечения мультирезистентного туберкулеза : материалы респ. науч.-практ. конф., Минск, 15 дек. 2006 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, НИИ пульмонологии и фтизиатрии ; редкол.: Г. Л. Гуревич [и др.]. – Минск, 2007. – С. 9–7.

131. Коровкин, В. С. Неблагоприятные тенденции в эпидемиологии туберкулеза / В. С. Коровкин, О. Л. Горенюк // Особенности диагностики и лечения мультирезистентного туберкулеза : материалы респ. науч.-практ. конф., Минск, 15 дек. 2006 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, НИИ пульмонологии и фтизиатрии ; редкол.: Г. Л. Гуревич [и др.]. – Минск, 2007. – С. 28–30.

132. Корякина, Е. В. Клинико-лабораторная оценка синдрома эндогенной интоксикации у больных ревматоидным артритом / Е. В. Корякина, С. В. Белова // Терапевт. арх. – 2006. – № 11. – С. 59–64.

133. Краснов, В. А. Бактерицидная терапия больных туберкулезом / В. А. Краснов, И. Г. Урсов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 3. – С. 21–26.

134. Кроткова, Е. Н. Комплексное лечение больных туберкулезом легких с применением рекомбинантного интерлейкина-2 легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / Е. Н. Кроткова ; Гродн. гос. мед. ун-т. – Гродно, 2006. – 23 с.

135. Кузнецов, В. П. Динамика цитокинов при инфекциях: можно ли дать прогноз? / В. П. Кузнецов, Е. В. Маркелова, Д. Л. Беляев // Цитокины и воспаление. – 2002 – Т. 14, № 2. – С. 154.

136. Кузнецов, В. П. Интерфероны в каскаде цитокинов: исторический и современные аспекты / В. П. Кузнецов // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – Т. 43, № 5. – С. 28–38.

137. Кузнецов, В. П. Концепция иммунокоррекции при многофакторных иммунодефицитных состояниях, инфекционных и онкологических заболеваниях / В. П. Кузнецов, Д. Л. Беляев, А. А. Бабаянц // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1996. – № 5. – С. 104–110.

138. Кузьмина, Н. В. Иммунологические показатели у больных туберкулезом легких при лекарственной устойчивости микобактерий / Н. В. Кузьмина // Проблемы туберкулеза. – 1996. – № 3. – С. 38–39.

139. Кучеров, А. Л. Пути повышения эффективности противотуберкулезных мероприятий и сокращение затрат на их проведение / А. Л. Кучеров, Е. Ю. Ильичев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 4. – С. 7–11.

140. Лекарственная чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* в сопоставлении с их жизнеспособностью, цитотоксичностью, генотипом и течением процесса у больных туберкулезом органов дыхания / О. А. Маничева [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 12. – С. 18–21.

141. Лепеха, Л. Н. Макрофаги легких / Л. Н. Лепеха // Клеточная биология легких в норме и при патологии : учеб. пособие / под ред. Е. В. Ерохина, Л. К. Романовой. – Москва : Медицина, 2000. – С. 234–253.

142. Лепеха, Л. Н. Особенности макрофагальной формулы бронхоальвеолярного смыва у больных деструктивным туберкулезом легких / Л. Н. Лепеха, О. В. Ловачева, Н. В. Черниченко // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 12. – С. 17–22.

143. Ликопид в комплексном лечении больных туберкулезом : пособие для врачей / ЦНИИ туберкулеза, ГНЦИ иммунологии М-ва здравоохранения Рос. Федерации, Моск. НПЦ борьбы с туберкулезом, Волгогр. мед. ин-т ; вт.-сост. А. С. Свистунова [и др.]. – Москва, 2004. – 18 с.

144. Лугинова, Е. Ф. Иммунобиологические нарушения у детей при инфицировании лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза и метод их коррекции / Е. Ф. Лугинова, В. А. Аксенова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 6. – С. 49–53.

145. Лядова, И. В. Нейтрофилы при туберкулезе: протекция или патология? / И. В. Лядова, Е. Н. Цыганов, М. В. Костюкевич // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 7. – С. 12–21.

146. Малиновская, В. В. Онтогенез системы интерферона и проблемы терапии в неонатальном периоде / В. В. Малиновская // Интерферон-2011 : сб. науч. ст. к 80-летию акад. / НИИЭМ им. почет. акад. Н. Ф. Гамалеи ; редкол.: Т. П. Оспельникова [и др.]. – Москва, 2012. – С. 35–51.

147. Метод комплексной терапии впервые выявленных взрослых пациентов с распространенными формами туберкулеза легких, осложненными вторичным иммунодефицитом : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 17 окт. 2014 г. регистр. № 037-0514 / Учреждения-разработчики: Витеб. гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т, Гродн. гос. мед. ун-т. ; авт.-сост.: Н. С. Правада, А. М. Будрицкий, С. Б. Вольф, Д. С. Суханов, С. Н. Демидик. – Гродно, 2014. – 4 с.

148. Метод определения Т- и В-лимфоцитов диагностикумами на основе моноклональных антител : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 12 июня 2000 г. регистр. № 67-005 / Учреждения-разработчики: Витеб. гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т. ; авт.-сост.: П. Д. Новиков, В. В. Янченко. – Витебск, 2000. – 6 с.

149. Механизм действия препарата «Кагоцел» в клетках крови / Т. М. Соколова [и др.] // Интерферон-2011 : сб. науч. ст. к 80-летию акад. / НИИЭМ им. почет. акад. Н. Ф. Гамалеи ; редкол.: Т. П. Оспельникова [и др.]. – Москва, 2012. – С. 389–407.

150. Милютин, М. В. Значение перекисного окисления липидов в формировании дисфункций нейтрофилов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / М. В. Милютин ; Перм. гос. мед. акад. – Пермь, 1996. – 18 с.

151. Мишин, В. Ю. Эффективность химиотерапии у больных с осложненным течением впервые выявленного деструктивного туберкулеза легких / В. Ю. Мишин, Б. Я. Казенный, В. В. Хорошутина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 6. – С. 17–20.

152. Мишин, В. Ю. К проблеме оптимизации и доказательности современных режимов химиотерапии туберкулеза легких / В. Ю. Мишин, В. И. Чуканов, И. А. Васильева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 8. – С. 7–11.

153. Мишин, В. Ю. Роль лимфоцитов и кортикостероидов в патогенезе казеозной пневмонии / В. Ю. Мишин // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 7. – С. 21–24.

154. Мишин, В. Ю. Эффективность лечения туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью / В. Ю. Мишин, В. И. Чуканов, И. А. Васильева // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 12. – С. 18–23.

155. Множественно лекарственно-устойчивый туберкулез: эффективность лечения и реабилитация по данным отдаленных результатов / И. С. Гельберг [и др.] // Мультирезистентный туберкулез: клиничко-эпидемиологические особенности и тактика лечения : материалы междунар. науч.-практ. конф. «Внедрение новых подходов в борьбе с М/ШЛУ-ТБ в Беларуси», Минск, 13-14 нояб. 2014 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, РНПЦ Пиф ; редкол.: Г. Л. Гуревич (пред.) [и др.]. – Минск, 2014. – С. 124–125.

156. Молекулярная медицина и лечение туберкулеза / М. И. Перельман [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 5. – С. 5–7.

157. Мордык, А. В. Влияние иммуномодулятора амиксин на результаты лечения впервые выявленного деструктивного инфильтративного туберкулеза / А. В. Мордык, А. В. Лысков, О. Г. Иванова // Вестн. С.-Петерб. гос. мед. акад. им. И. И. Мечникова. – 2007. – № 4. – С. 173–176.

158. Некрасов, А. В. Химические аспекты создания полиоксидония / А. В. Некрасов, Н. Г. Пучкова, А. С. Иванова // Иммунология. – 2000. – № 5. – С. 8–9.

159. Нечаев, В. В. Социально-значимые инфекции : монография : в 2-х ч. / В. В. Нечаев, А. К. Иванов, А. М. Пантелеев. – Санкт-Петербург : Береста, 2011. – Ч. 1 : Моноинфекции: туберкулез, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты. – 440 с.

160. Новиков, Д. К. Иммунокоррекция, иммунопрофилактика, иммунореабилитация : руководство / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, Н. Д. Титова ; Витеб. гос. мед. ун-т. – Витебск : ВГМУ, 2006. – 198 с.

161. Новиков, Д. К. Методы определения Т- и В-лимфоцитов диагностикумами на основе моноклональных антител / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 1. – С. 62–67.

162. О раннем переводе на амбулаторное лечение впервые выявленных больных туберкулезом легких / И. Г. Урсов [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 2. – С. 25–27.

163. Оптимизация методов иммунокоррекции у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / А. М. Убайдуллаев [и др.] // Научные труды : (к 85-летию со дня рождения заслуж. деятеля науки, проф. М. М. Авербаха) / под ред. В. И. Литвинова. – Москва : Изд-во МНПЦБТ, 2010. – С. 296–299.

164. Особенности иммунитета у больных с различными формами туберкулеза легких / Н. А. Хонина [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 1. – С. 30–32.

165. Особенности иммунного ответа у пациентов с туберкулезом легких при лечении циклофероном / С. Н. Демидик [и др.] // I Международная научно-практическая конференция студентов, молодых ученых и специалистов «Я могу остановить туберкулез» : сб. материалов, Гомель, 22-23 апр. 2010 г. / Гомел. гос. ун-т ; редкол.: Д. Ю. Рузанов, С. Б. Вольф. – Гомель, 2010. – С. 57–59.

166. Особенности иммунологических показателей у больных с различными формами туберкулеза легких / Е. Э. Комогорова [и др.] // Клин. иммунология. – 2005. – Т. 26, № 1. – С. 45–49.

167. Особенности продукции ИФН- γ и экспрессии его рецепторов мононуклеарами крови у больных хроническим вирусным гепатитом С / Е. И. Исаева [и др.] // Интерферон-2011 : сб. науч. ст. к 80-летию акад. / НИИЭМ им. почет. акад. Н. Ф. Гамалеи ; редкол.: Т. П. Оспельникова [и др.]. – Москва, 2012. – С. 338–341.

168. Особенности специфического иммунного ответа у отдельных больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких / А. В. Елькин [и др.] // Мед. иммунология. – 2006. – № 4. – С. 501–510.

169. Особенности функциональной активности лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких / В. В. Новицкий [и др.] // Иммунология. – 2006. – Т. 27, № 2. – С. 76–80.

170. Особенности функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов при инфицировании микобактериями туберкулеза у детей различных возрастных групп / Л. М. Куртасова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 1. – С. 42–45.

171. Островский, В. К. Некоторые показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации при туберкулезе, пневмониях, абсцессах и раке легких / В. К. Островский, Б. М. Асанов, Д. В. Янголенко // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 3. – С. 43–46.

172. Оценка влияния противотуберкулезных препаратов на цитохимический статус лимфоцитов *in vitro* / О. А. Васильева [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 3. – С. 27–30.

173. Оценка клеточного иммунитета по продукции цитокинов клетками крови при антигенной стимуляции / Н. А. Вараксина [и др.] // Интерферон-2011 : сб. науч. ст. к 80-летию акад. / НИИЭМ им. почет. акад. Н. Ф. Гамалеи ; редкол.: Т. П. Оспельникова [и др.]. – Москва, 2012. – С. 321–327.

174. Оценка Национальной программы борьбы с туберкулезом в Беларуси / ВОЗ, Европ. регион. бюро ; редкол.: П. де Коломбани [и др.]. – Копенгаген, 2011. – 93 с.

175. 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 заслуж. деятеля науки, проф. М. М. Авербаха) / под ред. В. И. Литвинова. – Москва : Изд-во МНПЦБТ, 2010. – С. 43–47.

176. Оценка эффективности амиксина в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания / Р. Г. Ковалева [и др.] // Пульмонология. – 2006. – № 4. – С. 78–82.

177. Павлова, М. В. Особенности течения и лечения туберкулеза органов дыхания у подростков в современных эпидемиологических условиях : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.26 / М. В. Павлова ; С.-Петерб. НИИ фтизиопульмонологии М-ва здравоохранения Рос. Федерации. – Санкт-Петербург, 2000. – 35 с.

178. Павлова, М. В. Комплексная химиотерапия с применением иммуностропных препаратов при инфильтративном туберкулезе легких у подростков : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / М. В. Павлова ; Ленингр. НИИ туберкулеза. – Ленинград, 1986. – 20 с.

179. Перцева, Т. А. Интерфероны и их индукторы / Т. А. Перцева, Л. И. Конопкина // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2001. – № 2 (10). – С. 62–67.

180. Пинегин, Б. В. Принципы применения иммуномодуляторов в комплексном лечении инфекционных процессов / Б. В. Пинегин // Медлайн-Экспресс. – 2004. – № 11/12. – С. 20–22.

181. Показатели иммунитета и биологические свойства микобактерий при инфильтративном туберкулезе легких / И. Я. Сахарова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 11. – С. 14–17.

182. Полиоксидоний в комплексном превентивном лечении туберкулеза у детей и подростков / А. С. Позднякова [и др.] // Туберкулез у детей и подростков. – 2010. – № 1. – С. 45–49.

183. Поспелов, А. Л. Уровень синтеза IFN-гамма, TNF-альфа, IL1 и IL10 на разных этапах лечения туберкулеза у детей и подростков / А. Л. Поспелов, М. М. Авербах, М. Ф. Губкина // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 8. – С. 36–40.

184. Потейко, П. И. Клинико-лабораторная характеристика интоксикационного синдрома у больных туберкулезом легких и эффективность детоксикационной терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.26 / П. И. Потейко ; Центр. НИИ туберкулеза. – Москва, 1991. – 25 с.

185. Применение иммуномодулятора ликопида в комплексном лечении туберкулеза легких / А. С. Свистунова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 3. – С. 21–25.

186. Применение циклоферона в комплексном лечении больных туберкулезом легких / И. С. Гельберг [и др.] // Вестн. С.-Петербург. гос. акад. им. И. И. Мечникова. – 2009. – № 1. – С. 176–182.

187. Продукция некоторых цитокинов в ходе развития и коррекции иммунодефицита при экспериментальном туберкулезе / Н. В. Заболотных [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1996. – № 1. – С. 32–35.

188. Продукция цитокинов при различных формах туберкулеза легких / Б. Е. Кноринг [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1998. – № 3. – С. 67–71.

189. Пролиферативный и секреторный ответ мононуклеарных лейкоцитов на комбинированное воздействие этамбутола и микобактериального антигена / О. А. Васильева [и др.] // Мед. иммунология. – 2009. – № 2. – С. 153–160.

190. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва : МедиаСфера, 2006. – 312 с.

191. Результаты стационарного этапа лечения впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом в фазе распада / С. А. Степанов [и др.] // Научные труды : (к 85-летию со дня рождения заслуж. деятеля науки, проф. М. М. Авербаха) / под ред. В. И. Литвинова. – Москва : Изд-во МНПЦБТ, 2010. – С. 265–268.

192. Романцов, М. Г. Возможности использования циклоферона при вирусных и бактериальных инфекциях у детей : (клинический обзор) / М. Г. Романцов, И. Ю. Мельникова // Интерферон-2011 : сб. науч. ст. к 80-летию акад. / НИИЭМ им. почет. акад. Н.Ф. Гамалеи ; редкол.: Т. П. Оспельникова [и др.]. – Москва, 2012. – С. 232–251.

193. Романцов, М. Г. Иммуномодуляторы с противовирусной активностью: опыт применения метилглюкамина акридоната в педиатрической практике / М. Г. Романцов, О. Г. Шульдякова, А. Л. Коваленко // Фундам. исслед. – 2004. – № 1. – С. 29–33.

194. Романцов, М. Г. Индуктор интерферона – циклоферон. Итоги и перспективы клинического применения : рек. для врачей / М. Г. Романцов, А. Л. Коваленко. – Санкт-Петербург : Семакс, 2007. – 21 с.

195. Русович, В. Укрепление системы здравоохранения для эффективного контроля туберкулеза / В. Русович // Мультирезистентный туберкулез: клинко-эпидемиологические особенности и тактика лечения : материалы междунар. науч.-практ. конф. «Внедрение новых подходов в борьбе с М/ШЛУ-ТБ в Беларуси», Минск, 13-14 нояб. 2014 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, РНПЦ ПиФ ; редкол.: Г. Л. Гуревич (пред.) [и др.]. – Минск, 2014. – С. 18–21.

196. Салина, Т. Ю. Интерферон-гамма и IgG антитела к *M. tuberculosis* в сыворотке крови больных активным туберкулезом легких / Т. Ю. Салина, Т. И. Морозова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 11. – С. 43–45.

197. Салина, Т. Ю. Продукция интерферона γ мононуклеарными клетками крови больных при разных типах течения туберкулезного процесса / Т. Ю. Салина, Т. И. Морозова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 10. – С. 19–21.

198. Сахно, Л. В. Т-клеточная анергия в патогенезе иммунной недостаточности при туберкулезе легких / Л. В. Сахно, М. А. Тихонова, Е. В. Курганова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 5. – С. 23–28.

199. Севастьянова, Э. В. Анализ устойчивости микобактерий туберкулеза в экспериментальных регионах России, внедряющих Программу ВОЗ по борьбе с туберкулезом / Э. В. Севастьянова, М. В. Шульгина, В. А. Пузанов // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 12. – С. 11–15.

200. Селицкая, Р. П. Иммунопатогенетические механизмы в органах дыхания при туберкулеза и пути возможной коррекции : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.26 / Р. П. Селицкая ; С.-Петерб. НИИ фтизиопульмонологии М-ва здравоохранения Рос. Федерации. – Санкт-Петербург, 1993. – 36 с.

201. Симбирцев, А. С. Биология семейства интерлейкина-1 человека / А. С. Симбирцев // Иммунология. – 1998. – № 3. – С. 9–17.

202. Симбирцев, А. С. Биология семейства интерлейкина-1 человека в норме и патологии : автореф. дис ... д-ра мед. наук : 14.00.26

/ А. С. Симбирцев ; С.-Петерб. НИИ фтизиопульмонологии М-ва здравоохранения Рос. Федерации. – Санкт-Петербург, 1993. – 46 с.

203. Симбирцев, А. С. Цитокины семейства интерлейкина-1 – новые возможности местной и системной иммунотерапии / А. С. Симбирцев // Мед. иммунология. – 2003. – Т. 5, № 3/4. – С. 459–460.

204. Симбирцев, А. С. Механизмы иммуномодулирующего действия интерлейкина-1 бета человека / А. С. Симбирцев // Мед. иммунология. – 1999. – Т. 1, № 3/4. – С. 133–134.

205. Скрыгина, Е. М. Совершенствование методов диагностики, мониторинга и лечения пациентов с множественно лекарственно устойчивым туберкулезом : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.26 / Е. М. Скрыгина. – Минск, 2009. – 297 с.

206. Соколова, Г. Б. Индивидуализированная химиотерапия туберкулеза легких : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.31 / Г. Б. Соколова ; НИИ фтизиопульмонологии Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова. – Москва, 2000. – 67 с.

207. Соснова, Е. А. Применение препарата «Аллокин-альфа» в комплексной терапии пациенток с хроническим эндометритом // Интерферон-2011 : сб. науч. ст. к 80-летию акад. / НИИЭМ им. почет. акад. Н. Ф. Гамалеи ; редкол.: Т. П. Оспельникова [и др.]. – Москва, 2012. – С. 299–310.

208. Состояние адаптационных реакций организма у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания : (материалы IX съезда фтизиатров России, Москва, 1-3 июня 2011 г.) / В. Ф. Жемков [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 142–143.

209. Сравнительный анализ клинической эффективности комплексной терапии с использованием препарата циклоферон в двух терапевтических дозах пациентов с туберкулезом легких / С. Н. Демидик [и др.] // Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення : матеріали ІІІ наук. симп., Тернопіль, 3-4 жовт. 2013 р. / Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України ; под ред. проф. Л. А. Грищука. – Тернопіль, 2013. – С. 16–18.

210. Стандартизация методики определения продукции цитокинов клетками крови ex vivo / Т. Г. Рябичева [и др.] // Интерферон-2011 : сб. науч. ст. к 80-летию акад. / НИИЭМ им. почет. акад. Н. Ф. Гамалеи ; редкол.: Т. П. Оспельникова [и др.]. – Москва, 2012. – С. 311–320.

211. Старостенко, Е. В. Патогенетическая терапия при туберкулезе легких / Е. В. Старостенко // Проблемы туберкулеза. – 1989. – № 5. – С. 22–25.

212. Стаханов, В. А. Динамика титра противотуберкулезных антител на различных этапах лечения больных туберкулезом, включая иммунотерапию: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / В. А. Стаханов ; Моск. НИИ туберкулеза РАМН. – Москва, 1994. – 19 с.

213. Стаханов, В. А. Иммунодиагностика и иммунокоррекция у больных туберкулезом легких : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.26 / В. А. Стаханов ; Моск. НИИ туберкулеза РАМН. – Москва, 2000. – 21 с.

214. Стаханов, В. А. Применение неспецифической иммунотерапии в комплексном лечении больных туберкулезом легких : пособие для врачей / В. А. Стаханов. – М. : Медиа Сфера, 2006. – 145 с.

215. Стогова, Н. А. Особенности реактивности организма у больных туберкулезным плевритом в сочетании с вирусным гепатитом / Н. А. Стогова, А. В. Лушникова, Л. В. Лушникова // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 6. – С. 27–30.

216. Структура лекарственной устойчивости среди ранее леченных больных туберкулезом / Е. М. Скрыгина [и др.] // Первые итоги работы фтизиатрической службы по внедрению стратегии «Stop-TB» в практическое здравоохранение : материалы Междунар. науч.-практ. конф., Гродно, 24-25 сент. 2009 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т» ; ред. И. С. Гельберг (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2009. – С. 100–107.

217. Субпопуляционная принадлежность Т-клеток, подверженных анергии и апоптозу у больных инфильтративным туберкулезом легких / Е. Р. Черных [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 7. – С. 43–48.

218. Суркова, Л. К. Остропрогрессирующий туберкулез легких: морфологические и бактериологические особенности / Л. К. Суркова, М. И. Дюсьмикеева // Пробл. туберкулеза. – 2003. – № 3. – С. 33–35.

219. Суханов, Д. С. Патогенетическая терапия туберкулеза органов дыхания на санаторном этапе лечения / Д. С. Суханов, А. К. Иванов, А. Л. Коваленко // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физической культуры. – 2009. – № 6. – С. 34–37.

220. Суханов, Д. С. Иммунотропная терапия туберкулезной инфекции / Д. С. Суханов // Терапевт. арх. – 2013. – № 3 (85). – С. 110–118.

221. Течение и эффективность лечения инфильтративного туберкулеза легких / В. Ю. Мишин [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 10. – С. 7–12.

222. Туберкулез. Особенности клинического течения и возможности фармакотерапии на современном этапе : рук. для врачей первич. звена здравоохранения и студентов мед. вузов / [авт. коллектив: А. К. Иванов, Д. С. Суханов, Т. В. Сологуб, М. Г. Романцов, А. Л. Коваленко, Т. П. Филиппова, В. В. Данцев, А. М. Пантелеев, А. В. Белянина, Е. В. Зайцева, С. Н. Демидик] ; под ред. А. К. Иванова, М. Т. Романцова ; С.-Петерб. гос. мед. акад. им. И. И. Мечникова, Каф. фтизиопульмонологии и инфекц. болезней, Науч.-технол. фармацевт. фирма «Полисан». – 2-е изд., испр., доп. – Санкт-Петербург : Тактик-Студио, 2010. – 184 с.

223. Туберкулез. Особенности течения, возможности фармакотерапии : учеб. пособие для врачей / А. К. Иванов [и др.] ; под ред. А. К. Иванова. – Санкт-Петербург : Тактик-студио, 2009. – 108 с.

224. Убайдуллаев, А. М. Оценка неспецифической реактивности организма по адаптационным реакциям у больных с деструктивным туберкулезом / А. М. Убайдуллаев, Ф. К. Ташпулатова // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 6. – С. 18–22.

225. Уровень CD3⁺-лимфоцитов, содержащих интерферон-гамма, у больных туберкулезом легких и его изменение после включения в комплексную терапию полиоксидония / Б. В. Пинегин [и др.] // Иммунология. – 2004. – № 4. – С. 210–213.

226. Физические факторы и адаптогены в комплексном лечении больных туберкулезом / Браженко Н. А. [и др.] // Вестн. фтизиатрии. – 2002. – № 3. – С. 33–36.

227. Филинюк, О. В. Функциональная активность фагоцитирующих клеток крови при туберкулезе легких / О. В. Филинюк, О. И. Уразова, В. В. Новицкий // Журн. микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии. – 2006. – № 1. – С. 79–81.

228. Филиппова, Т. П. Применение циклоферона при лечении больных туберкулезом легких со слабо выраженными клиническими проявлениями / Т. П. Филиппова, Л. П. Васильева, А. В. Кочкин // Терапевт. арх. – 2010. – Т. 82, № 11. – С. 49–53.

229. Фрейдлин, И. С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции / И. С. Фрейдлин // Иммунология. – 2001. – № 5. – С. 4–7.

230. Функциональная активность альвеолярных макрофагов при обострении туберкулеза легких / О. П. Макарова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 11. – С. 29–32.

231. Функциональная активность регуляторных Т-клеток у больных туберкулезом легких с отрицательной реакцией на пробу

Манту / В. В. Новицкий [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 5. – С. 20–26.

232. Хаитов, Р. М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 1 – С. 61–64.

233. Хапалюк, А. В. Общие вопросы клинической фармакологии и доказательной медицины : учеб. пособие / А. В. Хапалюк. – Минск : Изд-во БГМУ, 2003. – 74 с.

234. Характер иммунного ответа при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов у детей / С. Н. Ефремова [и др.] // Мед. иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 262–263.

235. Характеристика Th1 и Th2 типа иммунного ответа у больных туберкулезом легких с побочными реакциями на противотуберкулезные препараты : (материалы IX съезда фтизиатров России, Москва, 1-3 июня 2011 г.) / С. Гинда, [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 103–104.

236. Характеристика механизмов защиты у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / Б. М. Малиев [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 6. – С. 33–35.

237. Характеристика специфического иммунного ответа и продукция цитокинов мононуклеарами крови больных разными формами туберкулеза легких / Б. Е. Кноринг [и др.] // Мед. иммунология. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 61–68.

238. Характеристика эндогенной интоксикации у больных туберкулезом подростков / М. В. Павлова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2002. – № 7. – С. 22–26.

239. Химиотерапия туберкулеза у детей и подростков: проблемы и пути их решения / Е. С. Овсенкина [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 6. – С. 26–29.

240. Хоменко, А. Г. Туберкулез вчера, сегодня, завтра / А. Г. Хоменко // Проблемы туберкулеза. – 1997. – № 6. – С. 9–12.

241. Худзик, Л. Б. Иммуноterapia туберкулеза органов дыхания / Л. Б. Худзик, Т. Ю. Салина // Проблемы туберкулеза. – 1998. – № 6. – С. 23–26.

242. Циклоферон в клинической пульмонологии : пособие для врачей / под. ред. М. Г. Романцова. – Санкт-Петербург, 2005. – 88 с.

243. Циклоферон в лечении больных с распространенными формами туберкулеза легких / С. Н. Демидик [и др.] // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр., посвящ. 85-летию НИИ эпидемиологии и микробиологии, Респ. Беларусь,

Минск, 22-23 окт. 2009 г. – Минск : Аинформ, 2009. – Вып. 2. – С. 238–240.

244. Циклоферон в лечении больных туберкулезом / С. Н. Демидик [и др.] // Актуальные вопросы медицины, посвящ. 65-летию УЗ «ГКБ № 2 г. Гродно» : материалы науч.-практ. конф., Гродно, 30 окт. 2009 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. С. Андреевский [и др.]. – Гродно, 2009. – С. 76–80.

245. Циклоферон и его влияние на показатели иммунорезистентности у пациентов с туберкулезом легких / С. Н. Демидик [и др.] // Итоги реализации Государственной программы «Туберкулез» и внедрения научных достижений в практическое здравоохранение : материалы Респ. научн.-практ. конф., Минск, 24 июня 2010 г. / РНПЦ ПиФ ; редкол.: Г. Л. Гуревич (пред.) [и др.]. – Минск : Тесей, 2010. – С. 175–177.

246. Цитогенетический статус лимфоцитов периферической крови при туберкулезе легких до лечения и на фоне химиотерапии / В. В. Новицкий [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 5. – С. 43–46.

247. Цитокиновый профиль при гранулематозных болезнях легких / Л. Д. Гунтупова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 6. – С. 10–13.

248. Цитокинпродуцирующая активность мононуклеарных лейкоцитов в периферической крови у больных туберкулезом легких до лечения и на фоне химиотерапии / В. В. Новицкий [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 6. – С. 39–42.

249. Чижев, Н. П. Структура и биологическая активность низкомолекулярных индукторов интерферона / Н. П. Чижев, М. А. Борисова // Антибиотики и мед. технологии. – 1987. – № 9. – С. 706–715.

250. Чуканов, В. И. Состояние иммунитета у больных туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза / В. И. Чуканов, Н. В. Кузьмина // Проблемы туберкулеза. – 1996. – № 1. – С. 17–19.

251. Шендерова, Р. И. Клеточный, гуморальный ответ и типы индивидуальных сывороточных белков у больных туберкулезом из различных регионов России : автореф. дис. ... д-ра. биол. наук : 14.00.36 / Р. И. Шендерова ; С.-Петербург. НИИ фтизиопульмонологии М-ва здравоохранения России. – Санкт-Петербург, 1994. – 40 с.

252. Шепелькова, Г. С. Исследование молекулярных механизмов патогенеза туберкулеза на экспериментальных моделях / Г. С. Шепелькова, В. В. Евстифеев, А. С. Апт // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 7. – С. 3–11.

253. Шовкун, Л. А. Повышение эффективности лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза легких и прогнозирование исхода заболевания по показателям интерферона- γ и интерлейкина-4 / Л. А. Шовкун, Э. А. Яговкин, Н. Э. Романцева // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2008. – № 2. – С. 61–63.

254. Шпаковская, Н. С. Продукция цитокинов в очаге поражения у больных прогрессирующим туберкулезом легких / Н. С. Шпаковская, Л. К. Суркова, М. И. Дюсьмикеева // Особенности диагностики и лечения мультирезистентного туберкулеза : материалы респ. науч.-практ. конф., Минск, 15 дек. 2006 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, НИИ ПиФ ; редкол.: Г. Л. Гуревич [и др.]. – Минск, 2007. – С. 48–50.

255. Шурыгин, А. А. Лимфотропное применение ронколейкина при лекарственно устойчивом инфильтративном туберкулезе у подростков / А. А. Шурыгин, Н. А. Бармина, Л. В. Бурухина // Вестн. новых мед. технологий. – 2008. – № 3. – С. 50–51.

256. Экспериментальные и клинические результаты изучения иммуномодулирующей активности нового пептидного соединения «Бестим» / А. С. Симбирцев [и др.] // Мед. иммунология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 373.

257. Эффективность лечения больных туберкулезом органов дыхания / М. В. Павлова [и др.] // Перм. мед. журн. – 2010. – Т. XXVII, № 3. – С. 39–44.

258. Эффективность нового стандартного режима химиотерапии при лечении больных с рецидивами туберкулеза легких / В. И. Чуканов [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 8. – С. 9–13.

259. Эффективность применения иммуномодуляторов в лечении деструктивных форм туберкулеза легких / В. М. Коломиец [и др.] // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2013. – № 1. – С. 81–85.

260. Эффективность принимаемых мер по снижению распространения туберкулезной инфекции в Беларуси, приоритетные задачи современного этапа / Гуревич Г. Л. [и др.] // Мультирезистентный туберкулез: клинко-эпидемиологические особенности и тактика лечения : материалы междунар. науч.-практ. конф. «Внедрение новых подходов в борьбе с М/ШЛУ-ТБ в Беларуси», Минск, 13-14 нояб. 2014 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, РНПЦ ПиФ ; редкол.: Г. Л. Гуревич (пред.) [и др.]. – Минск, 2014. – С. 12–18.

261. Эффективность противотуберкулезной химиотерапии в сочетании с кортикостероидами и иммуномодуляторами / А. Г. Хоменко [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1990. – № 1. – С. 24–27.

262. Эффективность стандартного режима химиотерапии при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением / В. Ю. Мишин [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 7. – С. 13–18.

263. Эффективность стационарного лечения больных туберкулезом легких с применением иммуномодулятора циклоферона / С. Н. Демидик [и др.] // Первые итоги работы фтизиатрической службы по внедрению стратегии «Stop-TB» в практическое здравоохранение : материалы междунар. науч.-практ. конф., Гродно, 24-25 сент. 2009 г. / редкол.: И. С. Гельберг (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2009. – С. 250–257.

264. Эффективность стационарного лечения пациентов с множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом / И. С. Гельберг [и др.] // Мультирезистентный туберкулез: клинико-эпидемиологические особенности и тактика лечения : материалы междунар. науч.-практ. конф. «Внедрение новых подходов в борьбе с М/ШЛУ-ТБ в Беларуси», Минск, 13-14 нояб. 2014 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, РНПЦ Пиф ; редкол.: Г. Л. Гуревич (пред.) [и др.]. – Минск, 2014. – С. 125–127.

265. Эффективность химиотерапии впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких при различном методе применения противотуберкулезных препаратов / Мишин В. Ю. [и др.] // Научные труды : (к 85-летию со дня рождения заслуж. деятеля науки, проф. М. М. Авербаха) / под ред. В. И. Литвинова. – Москва : Изд-во МНПЦБТ, 2010. – С. 260–264.

266. Эффективность циклоферона при генерализованном туберкулезе легких с лекарственной устойчивостью : (эксперим. исслед.) / Д. С. Суханов [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. – 2012. – № 9 (75). – С. 32–36.

267. Яблучанский, Н. И. Индекс сдвига лейкоцитов как маркер реактивности организма при остром воспалении / Н. И. Яблучанский // Лаб. дело. – 1983. – № 1. – С. 60–61.

268. Ярилин, А. А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы / А. А. Ярилин // Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 16–20.

269. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection / E. Jouanguy [et al.] // Nat. Genet. – 1999. – Vol. 21, № 1. – P. 370–378.

270. A therapeutic trial of experimental tuberculosis with gamma-interferon in an immunocompromised mouse model / K. Kawakami [et al.] // *Kekkaku*. – 1994. – Vol. 69, № 10. – P. 607–613.

271. Abdul-Aziz, A. A. Multi-drug resistance tuberculosis (MDR-TB) in Kassala State, Eastern Sudan / A. A. Abdul-Aziz, M. M. Elhassan, S. A. Abdulsalam // *Trop. Doct.* – 2013. – Vol. 43 (2). – P. 66–70.

272. Abe, T. Cytosolic-DNA-mediated, STING-dependent proinflammatory gene induction necessitates canonical NF- κ B activation through TBK1 / T. Abe, G. N. Barber // *J. Virol.* – 2014. – Vol. 88, № 10. – P. 5328–5341.

273. Algood, H. M. S. Chemokines and tuberculosis / H. M. S. Algood, J. Chan, J. L. Flynn // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2003. – № 14. – P. 467–477.

274. Anderson, R. The in vitro evaluation of cerate in neutrophil and functions following the injection of 150 mg oral dose of levamisole / R. Anderson, R. Oosthuizen, A. Theron // *Clin. Exp. Immunol.* – 1979. – Vol. 35, № 3. – P. 479–483.

275. Bermudes, L. E. Host defense against *Mycobacterium avium* does not have an absolute requirement for major histocompatibility complex class I-restricted T cells / L. E. Bermudes, M. Petrofsky // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67, № 6. – P. 3108–3111.

276. Berry, M. P. An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis / M. P. Berry, C. M. Graham, F. W. McNab // *Nature*. – 2010. – Vol. 466 (7309). – P. 973–977.

277. Biomarkers on patient T cells diagnose active tuberculosis and monitor treatment response / T. Adekambi [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 125, № 5. – P. 1827–1838.

278. Bowie, A. The STING in the tail for cytosolic DNA-dependent activation of IRF3 / A. Bowie // *Sci. Signal.* – 2012. – Vol. 214, № 5. – P. 9.

279. Chackerian, A. A. Gamma interferon-producing CD4⁺ T lymphocytes in the lung correlate with resistance with *Mycobacterium tuberculosis* / A. A. Chackerian, T. V. Petera, S. M. Behar // *Infect. Immun.* – 2001. – Vol. 69, № 4. – P. 2666–2674.

280. Chan, E. D. What is the role of nitric oxide in murine and human host defense against tuberculosis? Current knowledge / E. D. Chan, J. Chan, N. W. Schluger // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2001. – Vol. 25, № 5. – P. 606–612.

281. Chemokine expression dynamics in mycobacterial (Type-1) and schistosomal (Type-2) antigen-elicited pulmonary granuloma formation / B. Qiu [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2001. – Vol. 158, № 4. – P. 1503–1515.

282. Chemokine receptor 2 serves an early and essential role in resistance to *Mycobacterium tuberculosis* / W. Peters [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2001. – № 98. – P. 7958–7963.

283. Chemokines: multiple levels of leukocyte migration control / B. Moser [et al.] // *Trends Immunol.* – 2004. – № 25. – P. 75–84.

284. Clinical and immune responses of tuberculosis patients treated with low-dose IL-2 and multidrug therapy / B. J. Johnson [et al.] // *Cytokines, Cell. Mol. Ther.* – 1995. – Vol. 1, № 3. – P. 185–196.

285. Clinical features of dominant and recessive interferon-gamma receptor 1 deficiencies. / S. E. Dorman [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – P. 2113–2121.

286. Combined Antigen-Specific Interferon- γ and Interleukin-2 Release Assay (FluoroSpot) for the Diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* Infection / D. Chesov [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. 513–524.

287. Compartmentalized bronchoalveolar IFN- γ and IL-12 response in human pulmonary tuberculosis / M. T. Herrera [et al.] // *Tuberculosis*. – 2009. – Vol. 8, № 1. – P. 38–47.

288. Condos, R. Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with g-interferon via aerosol / R. Condos, W. N. Rom, N. W. Schluger // *Lancet*. – 1997. – Vol. 349. – P. 1513–1515.

289. Co-stimulatory signals increase the reactivity of gammadelta T cells towards mycobacterial antigens / R. Gonzalez-Amaro [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2000. – Vol. 120, № 3. – P. 468–475.

290. Cytokine secretion by CD4⁺ T-lymphocytes acquired in response to *Mycobacterium tuberculosis* infection / V. M. Orme [et al.] // *J. Immunol.* – 1993. – Vol. 151, № 1. – P. 518–525.

291. Cytokine transcripts in pediatric tuberculosis: a study with bronchoalveolar cells / E. M. Aubert-Pivert [et al.] // *Tuberc. Lung. Dis.* – 2000. – Vol. 80, № 6. – P. 249–258.

292. Decreased IFN-gamma and increased IL-4 production by human CD8(+) T cells response to *Mycobacterium tuberculosis* in tuberculosis patients / S. M. Smith [et al.] // *Tuberculosis (Edinb)*. – 2002. – Vol. 82, № 1. – P. 7–13.

293. Demidik, S. Concentration of cytokines interferon gamma in patients with pulmonary tuberculosis / S. Demidik, A. Aleksa, L. Pigalkova // International Conference «Advances in Pneumology», Bonn, 17-18 June 2011. – Bonn, 2011. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

294. Demidik, S. Influence cycloferon on concentration of cytokines in patients with pulmonary tuberculosis : materialele Conf. Int.

INSPIRI, Iasi-Chișinău, 14-16 oct. 2011 / S. Demidik, E. Chalaya // Buletinul academiei de științe a Moldovei științe medicale. – Chișinău, 2011. – № 4 (32). – C. 204–205.

295. Demidik, S. Zmiany stężenia interferonu gamma w surowicy chorych zaawansowaną gruźlicą płuc / S. Demidik, E. Aleksa, L. Pihalkova // XXXII Zjazd Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Wisła, 12-15 maja, 2012. – Wisła, 2012. – S. 1.

296. Denis, M. Involvement of cytokines in determining resistance and acquired immunity in murine tuberculosis / M. Denis // J. Leuk. Biol. – 1991. – Vol. 50. – P. 495–501.

297. Denis, M. Modulation of Mycobacterium avium growth in vivo by cytokines: involvement of tumor necrosis factor in resistance to atypical mycobacteria / M. Denis // Clin. Exp. Immunol. – 1991. – Vol. 83, № 3. – P. 466–471.

298. Detection of anti-interferon-gamma autoantibodies in subjects infected by Mycobacterium tuberculosis / L. Madariaga [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 1998. – Vol. 2, № 1. – P. 62–68.

299. Di Piro, J. T. Cytokine networks with infection: mycobacterial infections leishmaniasis, human immunodeficiency virus infection and sepsis / J. T. Di Piro // Pharmacotherapy. – 1997. – Vol. 17, № 2. – P. 205–223.

300. Diagnostic significance of interferon-gamma in tuberculosis pleural effusions / K. Aoe [et al.] // Chest J. – 2003. – Vol. 123, № 3. – P. 740–744.

301. Dichotomy of cytokine profiles in patients and high-risk healthy subjects to expose to tuberculosis / S. Bhattacharyya [et al.] // Infect. Immun. – 1999. – Vol. 67, № 11. – P. 5597–5603.

302. Disseminated Mycobacterium tuberculosis infection due to interferon- γ deficiency. Response to replacement therapy / S. L. Seneviratne [et al.] // Thorax. – 2007. – Vol. 62. – P. 97–99.

303. Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted mice / A. M. Cooper [et al.] // J. Exp. Med. – 1993. – Vol. 178, № 6. – P. 2243–2247.

304. Dominguez, J. Comparison of Two Commercially Available Gamma Interferon Blood Tests for Immunodiagnosis of Tuberculosis / J. Dominguez, J. Ruiz-Manzano, M. De Souza-Galvao // Clin. Vaccine Immunol. – 2008. – Vol. 15, № 1. – P. 168–171.

305. Effects of interleukin – 12 on in vitro culture with interleukin-2 of regional lymphocytes from lung cancer patients / T. Hanagari [et al.] // Cancer Immun. Immunother. – 1996. – Vol. 43, № 2. – P. 87–93.

306. Evaluation of the diagnostic utility of a whole-blood interferon-gamma assay for determining the risk of exposure to *Mycobacterium tuberculosis* in Bacille Calmette-Guerin (BCG)-vaccinated individuals / S. Y. Eum [et al.] // *Tuberculosis*. – 2008. – Vol. 88, № 1. – P. 31–38.

307. Genetics, cytokines and human infectious disease: lessons from weakly pathogenic mycobacteria and salmonellae / T. H. Ottenhoff [et al.] // *Nat. Genet.* – 2002. – Vol. 32, № 1. – P. 97–105.

308. Gordon, S. Alternative activation of macrophages / S. Gordon // *Nat. Rev. Immunol.* – 2003. – Vol. 3, № 1. – P. 23–35.

309. Helper T cell type 1 and 2 cytokines regulate C-C chemokine expression in mouse pleural mesothelial cells / K. A. Mohammed [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 159, № 5, pt. 1. – P. 1653–1659.

310. Hernandez-Pando, R. Factors that deregulate the protective immune response in tuberculosis / R. Hernandez-Pando, H. Orozco, D. Aguilar // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* – 2009. – Vol. 57. – P. 355–367.

311. Hickman, S. P. *Mycobacterium tuberculosis* induces differential cytokine production from dendritic cells and macrophages with divergent effects on naive T cell polarization / S. P. Hickman, J. Chan, P. Salgame // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 168, № 9. – P. 4636–4642.

312. Howard, F. D. Cytokine production by the CD4 and CD8 T cell during the growth of *Mycobacterium tuberculosis* in mice / F. D. Howard, B. S. Zwilling // *Clin. Exp. Immunol.* – 1998. – Vol. 113, № 3. – P. 443–449.

313. Human IL-23-producing type 1 macrophages promote but IL-10-producing type 2 macrophages subvert immunity to (myco)bacteria / A. W. Frank [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 30, № 101 (13). – P. 4560–4565.

314. Human IL-32 expression protects mice against a hypervirulent strain of *Mycobacterium tuberculosis* / X. Bai [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2015. – Vol. 112, № 16 – P. 5111–5116.

315. Human in vitro immune responses to *Mycobacterium tuberculosis* / M. L. Wilsher [et al.] // *Tuberc. Lung. Dis.* – 1999. – Vol. 79, № 6. – P. 371–377.

316. Immune markers measured before treatment predict outcome of intensive phase tuberculosis therapy / S. Brahmabhatt [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2006. – Vol. 146, № 2. – P. 243–252.

317. Immune responsiveness and lymphokine production in patients with tuberculosis and healthy controls / F. O. Sanchez. [et al.] // *Infect. Immun.* – 1994. – Vol. 62, № 12. – P. 5673–5678.

318. Immunity to tuberculosis / R. J. North [et al.] // Arch. Immunol. Ther. Exp. – 2009. – Vol. 57, № 1. – P. 355–367.
319. Immunological interferon-inductor Amixin / R. G. Kovaleva [et al.] // 14-th National Congress on Lung Diseases, (Moscow, June 22-26, 2004). – Moscow, 2004 – P. 95.
320. Immunomodulation with Recombinant Interferon- γ 1b in Pulmonary Tuberculosis / R. Dawson [et al.] // PLoS ONE. – 2009. – № 6984. – P. 4–9.
321. Increased IgG1, IFN- γ , TNF- α and IL-6 responses to Mycobacterium tuberculosis antigens in patients with tuberculosis are lower after chemotherapy / A. M. Mattos [et al.] // Int. Immunol. – 2010. – Vol. 22, № 9. – P. 775–782.
322. Increased Mycobacterium tuberculosis growth in HIV-1-infected human macrophages: role of tumor necrosis factor- α / F. G. Imperiali [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2001. – Vol. 123, № 2. – P. 435–442.
323. Infection of human macrophages and dendritic cells with Mycobacterium tuberculosis induces a differential cytokine gene expression that modulates T cell response / E. Giacomini [et al.] // J. Immunol. – 2001. – Vol. 166, № 2. – P. 7033–7041.
324. Inhibition of IFN- γ induced class II transactivator expression by a 19-kDa lipoprotein from Mycobacterium tuberculosis: a potential mechanism for immune evasion / R. K. Pai [et al.] // J. Immunol. – 2003. – Vol. 171, № 4. – P. 175–184.
325. Interferon- γ -receptor deficiency in an infant with fatal bacilli Calmette-Guerin infection / E. Jouanguy [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335, № 2. – P. 1956–1961.
326. Interleukin 1 participates in the development of anti-Listeria responses in normal and SCID mice / H. W. Rogers [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1992. – Vol. 89, № 3. – P. 1011–1015.
327. Levamisole and immunorestitution in chronic lung tuberculosis / G. Daddi [et al.] // Bull. 1st. Sieroter. – 1979. – Vol. 79, № 1. – P. 104–105.
328. Level of interferon gamma in the blood of tuberculosis patients / S. Hussain [et al.] // Iran. J. Immunol. – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 240–246.
329. Lin, Y. Chemokine production by a human alveolar epithelial cell line in response to Mycobacterium tuberculosis / Y. Lin, M. Zhang, P. F. Barnes // Infect. Immun. – 1998. – Vol. 66, № 3. – P. 1121–1126.
330. Linkage and association analysis of candidate genes for TB and TNF- α cytokine expression: evidence for association with IFNGR1, IL-10, and TNF receptor 1 genes / C. M. Stein [et al.] // Hum. Genet. – 2007. – Vol. 121. – P. 663–673.

331. Local immune responses correlate with presentation and outcome in tuberculosis / R. Condos [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1998. – Vol. 157, № 3. – P. 729–735.

332. Local role for tumor necrosis factor alpha in the pulmonary inflammatory response to *Mycobacterium tuberculosis* infection / S. Smith [et al.] // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70, № 4. – P. 2082–2089.

333. Lung cell responses to *M. tuberculosis* in genetically susceptible and resistant mice following intratracheal challenge / E. B. Eruslanov [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2004. – Vol. 135, № 1. – P. 19–28.

334. Macrophages exposed to *Mycobacterium tuberculosis* release chemokines able to recruit selected leucocyte subpopulations: focus on gammadelta cells / E. Ferrero [et al.] // *Immunology.* – 2003. – Vol. 108, № 3. – P. 365–374.

335. Miller, C. H. Clinical Use of Interferon-gamma / C. H. Miller, S. G. Maher, H. A. Young // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2009. – № 1182. – P. 69–79.

336. Modification of alveolar macrophage function with bis-basis ethers of fluorine and fluoren-9-substituted derivatives / J. Y. Ma [et al.] // *Exp. Lung. Res.* – 1995. – Vol. 21, № 5. – P. 771–790.

337. Modulation of Gamma Interferon Receptor 1 by *Mycobacterium tuberculosis*: a Potential Immune Response Evasive Mechanism / A. Singhal [et al.] // *Infect. Immun.* – 2007. – Vol. 75, № 5. – P. 2500–2510.

338. Multiple defects of immune cell function in mice with disrupted interferon-gamma genes / D. K. Dalton [et al.] // *Science.* – 1993. – Vol. 259, № 51. – P. 1739–1742.

339. Murray, P. J. Increased antimycobacterial immunity in interleukin-10-deficient mice / P. J. Murray, R. A. Young // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67, № 6. – P. 3087–3095.

340. *Mycobacteria* inhibition of IFN-gamma induced HLA-DR gene expression by up-regulating histone deacetylation at the promoter region in human THP-1 monocytic cells / Y. Wang [et al.] // *Immunology.* – 2005. – Vol. 174, № 9. – P. 5687–5694.

341. *Mycobacterium tuberculosis*-activated dendritic cells induce protective immunity in mice / R. E. Tascon [et al.] // *Immunology.* – 2000. – Vol. 99, № 3. – P. 473–480.

342. Neutrophils rapidly migrate via lymphatics after *Mycobacterium bovis* BCG intradermal vaccination and shuttle live bacilli to the draining lymph nodes / V. Abadie [et al.] // *Blood.* – 2005. – Vol. 106, № 5. – P. 1843–1850.

343. Nitric oxide modulates interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha synthesis by alveolar macrophages in pulmonary tuberculosis / H. P. Kuo [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2000. – Vol. 161, № 1. – P. 192–199.

344. Nonspecific and immune-specific up-regulation of cytokines in rabbit dermal tuberculosis (BCG) lesions / K. Sugisaki [et al.] // *J. Leukos. Biol.* – 1998. – Vol. 63, № 4. – P. 440–450.

345. NOS2-derived nitric oxide regulates the size, quantity and quality of granuloma formation in *Mycobacterium avium*-infected mice without affecting bacterial loads / S. Ehlers [et al.] // *Immunology.* – 1999. – Vol. 98, № 3. – P. 313–323.

346. Novel mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infections / M. Storgaard [et al.] // *Scand. J. Immunol.* – 2006. – Vol. 64. – P. 137–139.

347. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12 / B. Oppmann [et al.] // *Immunity.* – 2000. – Vol. 13, № 5. – P. 715–725.

348. Ottenhoff, T. H. The knowns and unknowns of the immunopathogenesis of tuberculosis / T. H. Ottenhoff // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2012. – Vol. 16, № 11. – P. 1424–1432.

349. Phagocytosis of *Mycobacterium tuberculosis* is mediated by human monocyte complement receptors and complement component C3 / L. S. Schlesinger [et al.] // *J. Immunol.* – 1990. – Vol. 144, № 7. – P. 2771–2780.

350. Polarization of PPD-specific T-cell response of patients with tuberculosis from Th0 to Th1 profile / A. Marcha [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2001. – Vol. 24, № 2. – P. 187–194.

351. Polymorphism with in the interferon-gamma/receptor complex is associated with pulmonary tuberculosis / G. S. Cooke [et al.] // *J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – 174. – P. 339–343.

352. Producción y respuesta a interleucina 2 por células periféricas mononucleares de pacientes infectados por *Mycobacterium tuberculosis* / L. F. Montano [et al.] // *Rev. Latinoamer. Microbiol.* – 1988. – Vol. 30, № 2. – P. 125.

353. Prolonged Toll-like receptor signaling by *Mycobacterium tuberculosis* and its 19-kilodalton lipoprotein inhibits gamma interferon-induced regulation of selected genes in macrophages / R. K. Pai [et al.] // *Infect. Immun.* – 2004. – № 72. – P. 6603–6614.

354. Quin, J. W. Interferon therapy for acute hepatitis C viral infection-a review by meta-analysis / J. W. Quin // *Aust. NZ J. Med.* – 1997. – Vol. 27, № 5. – P. 611–618.

355. Reljic, R. IFN-gamma therapy of tuberculosis and related infections / R. Reljic // J. Interferon Cytokine Res. – 2007. – Vol. 27, № 5. – P. 353–364.

356. Role of chemokine ligand 2 in the protective response to early murine pulmonary tuberculosis / A. Kipnis [et al.] // Immunology. – 2003. – № 109. – P. 547–551.

357. Role of monocyte chemotactic protein-1/CC chemokine ligand 2 on gd T lymphocyte trafficking during inflammation induced by lipopolysaccharide of Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guerin / C. Penido [et al.] // J. Immunol. – 2003. – № 171. – P. 6788–6794.

358. Serum concentrations of cytokines in patients with active tuberculosis (TB) and after treatment / A. Verbon [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 1999. – Vol. 115, № 80. – P. 110–113.

359. Shiratsuchi, H. Bidirectional effects of cytokines on the growth of Mycobacterium avium within human monocytes / H. Shiratsuchi, J. L. Johnson, J. J. Ellner // J. Immunol. – 1991. – Vol. 146, № 9. – P. 3165–3170.

360. Streitz, M. Loss of receptor on tuberculin-reactive T-cells marks active pulmonary tuberculosis / M. Streitz, L. Tesfa, V. Yildirim // PLoS ONE. – 2007. – № 735. – P. 1–10.

361. Sukhanov, D. The dependence of the frequency of drug hepatotoxicity from the level of interferon gamma in patients with pulmonary tuberculosis / D. Sukhanov, S. Demidik // XXXII Zjazd Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Wisła, 12-15 maja, 2012. – Wisła, 2012. – S. 1.

362. T lymphocyte activation in patients with active tuberculosis / C. H. Chan [et al.] // Am. Rev. Res. Dis. – 1991. – Vol. 144, № 2. – P. 458–460.

363. Tanaka, Y. STING specifies IRF3 phosphorylation by TBK1 in the cytosolic DNA signaling pathway / Y. Tanaka, Z. J. Chen // Sci. Signal. – 2012. – Vol. 214 (5). – P. 20.

364. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection / V. Kindler [et al.] // Cell. – 1989. – Vol. 56, № 5. – P. 731–740.

365. The influence of interferon Gamma on frequency of drug hepatotoxicity in patients with pulmonary tuberculosis / D. S. Sukhanov, A. K. Ivanov, S. N. Demidik, M. G. Romantsov // Abstracts of XII International Euroasian congress of surgery and gastroenterology, Baku, 13-16 oct., 2011. – Baku, 2011. – P. 310–311.

366. The T cell-specific CXC chemokines IP-10, Mig, and I-TAC are expressed by activated human bronchial epithelial cells / A. Sauty [et al.] // J. Immunol. – 1999. – Vol. 162, № 4. – P. 3322–3326.

367. The timing of TNF and IFN- γ signaling affects macrophage activation strategies during *Mycobacterium tuberculosis* infection / C. J. Ray [et al.] // *J. Theor. Biol.* – 2008. – Vol. 252, № 1. – P. 24–38.

368. Th1/Th2 profiles in tuberculosis based on the proliferation and cytokine response of blood lymphocytes to mycobacterial antigens / H. M. Sursei [et al.] // *Immunology.* – 1994. – Vol. 81, № 2. – P. 171–176.

369. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection / D. R. Roach [et al.] // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 168. – P. 4620–4627.

370. Toll-like receptor 2-dependent inhibition of macrophage class II MHC expression and antigen processing by 19-kDa lipoprotein of *Mycobacterium tuberculosis* / E. H. Noss [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167, № 2. – P. 910–918.

371. Wilkinson, P. C. Identification of IL-8 as locomotor attractant for activated human lymphocytes in mononuclear cell cultures with anti-CD3 or purified protein derivative of *Mycobacterium tuberculosis* / P. C. Wilkinson, I. Newman // *J. Immunol.* – 1992. – Vol. 149. – P. 2689–2694.

372. Young, H. A. IFN-gamma: recent advances in understanding regulation of expression, biological functions, and clinical applications / H. A. Young, J. H. Bream // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2007. – Vol. 316. – P. 97–117.

373. Zhang, N. N. Protective effects of IL-4 on *Bacillus Calmette-Guerin* and lipopolysaccharide induced immunological liver injury in mice / N. N. Zhang, N. Y. Huang, X. K. Zhou // *Inflamm. Res.* – 2012. – Vol. 61 (1). – P. 17–26.

374. Zhong, D. Alteration of interferon-gamma and interleukin-12 released by bronchoalveolar lavage cells from pulmonary tuberculosis / D. Zhong, L. Dong, Q. Liang // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* – 2000. – Vol. 23, № 9. – P. 552–555.

Научное издание

Демидик Светлана Николаевна
Вольф Сергей Борисович

**ИММУНОКОРРЕКЦИЯ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ**

Монография

Ответственный за выпуск С. Б. Вольф

Компьютерная верстка М. Я. Милевской
Корректор Л. С. Засельская

Подписано в печать 29.07.2016.
Формат 60х84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Ризография.
Усл. печ. л. 8,37. Уч.-изд. л. 6,86. Тираж 50 экз. Заказ 175.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.
Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.