

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616-002.5:[616-097-07]

Серёгина
Валентина Александровна

**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ТУБЕРКУЛИНСВЯЗЫВАЮЩИХ МОНОНУКЛЕАРОВ И
ПРОТИВОТУБЕРКУЛИНОВЫХ АНТИТЕЛ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ
ЛЕГКИХ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Витебск, 2015

Работа выполнена в учреждении образования «Витебский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Будрицкий Александр Михайлович** кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии УО «Витебский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Семёнов Валерий Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней УО «Витебский государственный медицинский университет»

Позднякова Анастасия Семёновна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пульмонологии и фтизиатрии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Оппонирующая организация: ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель

Защита состоится 29 октября 2015 года в 12-00 часов на заседании совета по защите диссертации Д 03.16.01 при УО «Витебский государственный медицинский университет» по адресу: 210602 г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, конференц-зал. Тел/факс: +375 (212) 26-18-77.

E-mail: tid74@rambler.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Витебский государственный медицинский университет»: 210602 г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27а.

Автореферат разослан «28» сентября 2015 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций
доктор медицинских наук, профессор

Конорев М.Р.

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в мире остается напряженной несмотря на проводимую работу по борьбе с этим заболеванием, совершенствование методов его диагностики и лечения [WHO, 2005; Суркова Т.К., 2008; Гуревич Л.Г. и соавторы, 2013]. Разработка и внедрение в практику эффективных методов диагностики и критериев эффективности лечения туберкулеза – реальные пути прерывания цепи эпидемиологического инфекционного процесса и снижения смертности от этого заболевания [Дейкина В.Ю. и соавторы, 2004; Корниенко С.Е., 2007; Мишин В.Ю., 2012; Pinto L.M., 2012; Бакеев Р.Ф., 2012]. Важную роль в формировании адекватного иммунного ответа при туберкулезе играют антигенпрезентирующие клетки (АПК), представленные моноцитами, макрофагами и дендритными клетками с выраженной иммунорегуляторной активностью [Wang J., 2014]. Поэтому дисфункции АПК обсуждаются в качестве одного из существенных механизмов нарушения антигенспецифического ответа. Существует большое количество исследований, в которых показано, что антигены микобактерий туберкулеза (МБТ) при инфицировании макрофагов и дендритных клеток способны изменять их функциональные свойства [Хасанова Р.Р., 2009; Распай Ж.М., 2009; Сахно Л.В., 2009; Чурина Е.Г., 2010; Srivastava S., 2014]. Поэтому изучение туберкулинсвязывающей способности моноцитов (которые впоследствии генерируются в макрофаги) и лимфоцитов представляет большой научный и практический интерес. Инфицирование туберкулезными микобактериями сопровождается выработкой иммунной системой организма человека большого количества специфических гетерогенных антител [Авдиенко В.Г. и др., 2006; Куликовская Н.В. и др., 2007; Платонова И.Л. и др., 2008; Цибулькин А.П. и др., 2013]. Превышение порогового уровня суммарных противотуберкулиновых антител (ПТАТ) у пациентов с туберкулезом легких (ТЛ) не всегда свидетельствует об активном туберкулезе. Полной ясности о защитной роли ПТАТ при туберкулезе до сих пор нет [Imazetal M.S., 2008; Гладкова С.Е., 2011; Васильева Е.В. и др., 20015]. Исходя из этого, была сформулирована цель работы: определить диагностическое и прогностическое значение количества туберкулинсвязывающих моноцитов и лимфоцитов, суммарного количества противотуберкулиновых антител и антител классов IgA, IgE, IgM, IgG у взрослых пациентов с туберкулёзом легких и здоровых лиц.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами) и темами

Диссертационная работа выполнена в рамках темы научно-исследовательской работы кафедры фтизиопульмонологии Учреждения образования «Витебский государственный медицинский университет» на 2011 – 2015 гг. «Клинико-иммунологические особенности пациентов с туберкулёзом органов дыхания с высоким риском прогрессирования. Разработка и совершенствование новых методов диагностики и схем патогенетического лечения». Номер государственной регистрации в государственном реестре ГУ «Белорусский институт системного анализа и информационного обеспечения научно-технической сферы» – 20113739 от 30.09.2011 года. С 11.07.2011 по 29.06.2012 года работа проводилась в рамках хозрасчетного договора № 35/0605 с ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан», С. - Петербург. На проведение исследований по теме кандидатской диссертации получено разрешение комитета по этике клинических испытаний (протокол №1 от 07.06.2012 г.).

Цель исследования

Разработать диагностические и прогностические критерии туберкулеза легких на основании определения количества туберкулинсвязывающих лимфоцитов (ТСЛ), туберкулинсвязывающих моноцитов (ТСМ), общих противотуберкулиновых антител (ПТАТ) и противотуберкулиновых антител класса IgA, IgM, IgE, IgG у взрослых пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких и здоровых лиц.

Задачи исследования

1. Определить количество туберкулинсвязывающих лимфоцитов и моноцитов крови у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких до начала противотуберкулезной терапии и у здоровых лиц.

2. Определить количество туберкулинсвязывающих лимфоцитов и моноцитов крови у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких в процессе лечения.

3. На основании полученных результатов изучения количества туберкулинсвязывающих лимфоцитов и моноцитов крови разработать критерии диагностики и эффективности терапии туберкулеза легких у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких.

4. Определить уровни суммарных противотуберкулиновых антител и противотуберкулиновых антител классов IgA, IgE, IgM, IgG у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких и у здоровых лиц.

5. На основании изучения уровней суммарных противотуберкулиновых антител и противотуберкулиновых антител классов IgA, IgE, IgM, IgG у

пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких и здоровых лиц разработать критерии диагностики и эффективности терапии.

6. Определить корреляционную связь туберкулинсвязывающих моноклеаров и противотуберкулиновых антител у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких.

7. Изучить влияние иммуномодулирующего действия лекарственного средства меглумина акридонацетата на количество туберкулинсвязывающих моноклеаров и противотуберкулиновых антител у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования были 119 человек. Из них 93 взрослых пациента с впервые выявленным туберкулезом легких и 26 здоровых лиц. Предметом исследования явились: показатели периферической крови, количество туберкулинсвязывающих моноклеаров, противотуберкулиновых антител и сопоставление полученных результатов с клиническими, лабораторными и рентгенологическими данными.

Научная новизна и значимость результатов

Впервые разработан и применен новый метод диагностики, предложены новые критерии эффективности терапии туберкулеза легких на основании определения количества ТСМ крови, суммарных ПТАТ и антител класса IgA, IgM, IgE к микобактериям туберкулеза. Впервые установлена корреляционная связь туберкулинсвязывающих моноцитов и суммарных противотуберкулиновых антител. Впервые выявлено новое иммуномодулирующее действие лекарственного средства меглумина акридонацетата, проявляющееся в более раннем достоверном увеличении количества ТСМ, усилении корреляционной связи ТСМ и суммарных ПТАТ, достоверном снижении количества лейкоцитов, лимфоцитов периферической крови, что соответствовало положительной клинико-рентгенологической, лабораторной динамике в отличие от группы пациентов, которые не принимали меглумина акридонацетат.

Практическая (экономическая, социальная) значимость полученных результатов

В результате проведенных исследований разработаны и предложены эффективные и безопасные методы диагностики туберкулеза легких на основании определения количества ТСМ и ПТАТ классов IgA, IgE, IgM, а также критерии эффективности терапии пациентов с туберкулезом легких на основании определения количества ТСМ и суммарных ПТАТ. Применение предложенных методов диагностики и эффективности терапии пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких способствует улучшению эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Республике Беларусь, значительно уменьшает антигенную

нагрузку на медицинский персонал лабораторий, сокращает сроки пребывания в стационаре.

Личный вклад соискателя

Совместно с научным руководителем обсуждена тема диссертации, ее методическое решение. Соискателем самостоятельно выполнен клинический раздел работы, разработана карта обследуемого пациента, сформированы группы пациентов для обследования, создана электронная база полученных результатов и проведена их статистическая обработка. Совместно с научным руководителем разработаны новые методы диагностики и критерии эффективности терапии туберкулеза легких, проведена аналитическая трактовка полученных результатов. Определение количества ТСЛ, ТСМ крови и их фенотипов, уровней суммарного ПТАТ и ПТАТ класса IgA, IgE, IgM, IgG проводилось совместно с сотрудниками научно-исследовательской лаборатории УО «ВГМУ», клинической лаборатории УЗ «ВОПТД» [5, 6, 7, 8, 15, 16, 18, 20]. Написание всех глав и разделов работы выполнено лично автором. Все опубликованные работы написаны автором самостоятельно или с участием научного руководителя, сотрудников УО «ВГМУ» [3, 4, 5, 6, 7, 13, 16, 18, 20, 25, 26]. Суммарное доленое участие в публикациях составило 75%.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Количество туберкулинсвязывающих моноцитов у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких до начала специфической терапии статистически достоверно выше, чем у здоровых лиц. У этих пациентов преобладают туберкулинсвязывающие моноциты с большей экспрессией рецепторов CD14. При положительной клинико-рентгенологической, лабораторной динамике и отсутствии множественной лекарственной устойчивости микобактерий количество туберкулинсвязывающих моноцитов в процессе специфической терапии достоверно увеличивается. Количество туберкулинсвязывающих лимфоцитов достоверно не отличается у пациентов с туберкулезом легких до начала специфической терапии от здоровых лиц и не меняется в процессе лечения.

2. При равных уровнях суммарных противотуберкулиновых антител у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких до начала специфической терапии и здоровых лиц уровни разных классов антител к туберкулину в диагностически значимом титре различаются. Наличие IgE антител к туберкулину в диагностически значимом титре является критерием подтверждения диагноза активного туберкулеза. У здоровых лиц в диагностически значимом титре выявлены IgA, IgM - антитела к туберкулину. Уровень суммарных противотуберкулиновых антител в процессе специфической терапии достоверно увеличивается.

3. Выявлено новое иммуномодулирующее действие лекарственного средства меглумина акридоната, проявляющееся в раннем достоверном

увеличении количества туберкулинсвязывающих моноцитов, усилении корреляционной связи туберкулинсвязывающих моноцитов и противотуберкулиновых антител, а так же достоверном снижении количества лейкоцитов, лимфоцитов, в отличие от группы пациентов, которые не принимали меглума акридоацетат.

4. У пациентов с туберкулезом легких при положительной клинко-рентгенологической, лабораторной динамике в процессе лечения выявлена прямая корреляционная связь туберкулинсвязывающих моноцитов, туберкулинсвязывающих моноцитов с большей экспрессией CD14 и противотуберкулиновых антител. При отрицательной клинко-рентгенологической, лабораторной динамике в процессе лечения выявлена обратная корреляционная связь туберкулинсвязывающих моноцитов, туберкулинсвязывающих моноцитов с большей экспрессией CD14 и суммарных противотуберкулиновых антител.

Материалы диссертации доложены на:

X международной конференции «Студенческая медицинская наука XXI века» (Витебск, 2010.); XI международной конференции «Студенческая медицинская наука XXI века» (Витебск, 2011.); 1-ом Национальном конгрессе фтизиатров «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в РФ» (С.-Петербург, 2012.); XII Международной научно-практической конференции «Студенческая медицинская наука XXI века» (Витебск, 2012.); 2-ом Национальный конгрессе фтизиатров «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в РФ» (С.-Петербург, 2013.); областной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы организации лечения больных туберкулезом» (Витебск, 2012.); областной научно-практической конференции с международным участием «Современные методы диагностики и лечения туберкулеза» (Витебск, 2013.); XIII Международной научно-практической конференции «Студенческая медицинская наука XXI века» (Витебск, 2013.); 68 научной сессии сотрудников университета «Достижение фундаментальной, клинической медицины и фармации» (Витебск, 2013.), 3-ем Международном конгрессе национальной ассоциации фтизиатров «Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки и практический опыт борьбы с туберкулезом» (С.-Петербург, 2014.); 70 научной сессии сотрудников университета «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» (Витебск, 2015.).

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 28 работ. В научных изданиях, включенных в перечень ВАК Республики Беларусь, опубликовано 9 работ (объем в авторских листах – 4,14), 12 статей опубликовано в сборниках научных трудов (объем в авторских листах – 2,03), 7 – в тезисах докладов научных конференций, съездов, конгрессов (объем в авторских листах – 0,56), из них 4 – за-

рубежные публикации. Оформлены 4 акта внедрения по результатам исследования: 2 – в практическое здравоохранение, 2 – в учебный процесс.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, 6 глав, заключения, практических рекомендаций, списка используемых источников, списка авторских работ и приложений. Объем диссертации – 133 страницы компьютерного текста. В диссертации 66 таблиц, 18 рисунков и 4 приложения. Библиография занимает 19 страниц, содержит 222 источника, из которых 94 работы русскоязычных авторов, 100 зарубежных и 28 публикаций соискателя.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Аналитический обзор литературы

Проведен анализ публикаций по вопросам диагностики и критериев эффективности терапии туберкулеза легких в зарубежной и в отечественной литературе.

Материалы и методы исследования

Исследования проводили у 119 человек. Из них 93 взрослых пациента с впервые выявленным туберкулезом легких и 26 здоровых лиц. Критерии включения в исследование: наличие впервые выявленных форм туберкулеза легких у пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 70 лет; отсутствие ВИЧ инфицирования. Критерии исключения: ВИЧ инфицирование у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, вследствие которых ожидаемая продолжительность жизни пациента составляет менее времени проводимого исследования.

Для изучения особенностей количества туберкулинсвязывающих мононуклеаров и противотуберкулиновых антител в зависимости от фенотипа микобактерий туберкулеза была выделена группа пациентов с наличием множественной лекарственной устойчивости микобактерий (МЛУ-ТБ) (14 человек) и группа пациентов без МЛУ-ТБ (39 человек). Проанализированы показатели туберкулинсвязывающих мононуклеаров и суммарных противотуберкулиновых антител у 28 пациентов с туберкулезом легких с положительной клинико-рентгенологической, лабораторной динамикой (оценивали на основании нормализации температуры тела, исчезновения симптомов интоксикации, частичного рассасывания и уплотнения инфильтрации, уменьшения и закрытия в размерах полостей распада, прекращения бактериовыделения, нормализации показателей периферической крови, биохимических показателей крови) и у 19 пациентов с отрицательной клинико-рентгенологической, лабораторной динамикой в процессе лечения. Для оценки эффективности терапии пациентов с туберкулезом лёгких с применением противотуберкулёзных лекарственных средств и меглумина акридоната (назначали по 600 мг/сутки в таблетках согласно схеме при иммунодефицитных состояниях, ассоциированных с хроническими

бактериальными инфекциями) методом случайной рандомизации выделены две группы пациентов. Группа в количестве 21 человека, которые получали с противотуберкулезными лекарственными средствами меглумина акридонацетат, и группа сравнения – 32 человека (получали противотуберкулезную терапию без меглумина акридонацетата). Контрольную группу, для оценки уровня внутрилабораторной нормы, составили 26 доноров. Пациенты этих групп статистически значимо не отличались по возрасту, полу. Комплексное обследование пациентов проводилось с помощью методов: клинических, рентгенологических, инструментальных, лабораторных, морфологических.

Определение количества ТСЛ, ТСМ проводили при поступлении, через один, два и три месяца лечения с помощью метода проточной цитометрии. Использовали свежую гепаринизированную венозную кровь пациентов. Добавляли реагент – моноклональные антитела 2-х компонентной тест-системы «Биоскан – М1», лот НИМ14 – 45.50. CD14 (R-PE), CD45 (PE-Cy 5.5) и туберкулин, конъюгированный с FITC. Оценивали не менее 20000 клеток. Задействовали каналы и флуоресцентные метки: канал FL1 – флуоресцентная метка туберкулин FITC, канал FL2 – флуоресцентная метка CD14 R-PE. В протоколе устанавливали точечные распределения клеток по осям: FS/SS Ungated, выделяли зону моноцитов, а из зоны моноцитов выделяли туберкулин FITC/CD14 R-PE (FL1/FL2). Расчет количества ТСЛ, ТСМ крови проводили по формуле:

$$A = B \times C / 100,$$

где: А – абсолютное количество ТСЛ, ТСМ; В – абсолютное количество лимфоцитов, моноцитов периферической крови ($\times 10^9/\text{л}$); С – количество ТСМ, ТСЛ в процентном выражении.

Проводилась оценка уровня флуоресценции моноцитов крови у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких и здоровых лиц. Выделены туберкулинсвязывающие моноциты с меньшей экспрессией CD14 ($\text{CD14}^+\text{TUB}^+$) и туберкулинсвязывающие моноциты с большей экспрессией CD14 ($\text{CD14}^{++}\text{TUB}^+$).

Исследование суммарных ПТАТ проводили с помощью набора реагентов для иммуноферментного выявления суммарных антител к микобактериям туберкулеза при поступлении, через один, два и три месяца лечения. Уровни ПТАТ класса IgA, IgE, IgG, IgM определяли с помощью метода твердофазного гетерогенного ИФА с разделением компонентов с помощью моноклональных анти-Ig-антител у пациентов с туберкулезом легких при поступлении. Для постановки реакции ИФА использовали полистирольные планшеты с адсорбированным на них очищенным сухим туберкулином. Реакцию считали положительной, если оптическая плотность опытной пробы превышала оптическую плотность пробы отрицательного контроля не менее чем вдвое и составляла более 0,59 (таблица 1.).

Таблица 1. – Шифр полученных результатов

0 (-) отрицательная проба	< 0,350 - neg
1 (+-) сомнительная проба	0,350 - 0,590 - somn
2 (+) положительная проба	0,590 - 0,900 - pos +
3 (++) умеренно положительная проба	0,900 - 1,200 - pos ++
4 (+++) гиперположительная проба	> 1,200 - pos +++

Для обработки результатов экспериментов применяли программу «Statistica» (Version 10.0). В нашем исследовании в выборках встречалось преимущественно частотное распределение отличное от нормального, поэтому вместо значения среднего для характеристики выборок вычислялось значение медианы (Me). Полученные данные записаны в виде: Me (25%; 75%). Для оценки различий в процессе лечения в одной и той же группе использовали критерий Вилкоксона. Результаты считались статистически значимыми при ($p \leq 0,5$). Корреляционную зависимость оценивали при помощи ранговой корреляции Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ показателей периферической крови. У пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких, которые в комплексе с противотуберкулезными лекарственными средствами получали меглумина акридонацетат, выявлено достоверное снижение количества лейкоцитов к концу третьего месяца лечения по сравнению с поступлением ($p=0,036$) и лимфоцитов к концу второго месяца лечения ($p=0,03$). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. – Количество лейкоцитов и лимфоцитов в зависимости от приема меглумина акридонацетата, Me (25%; 75%)

	Количество лейкоцитов ($\times 10^9$ /л)		Количество лимфоцитов ($\times 10^9$ /л)	
	Терапия с меглумина акридонацетатом (n=21)	Терапия без меглумина акридонацетата (n=32)	Терапия с меглумина акридонацетатом (n=21)	Терапия без меглумина акридонацетата (n=31)
До начала терапии	8,2 (6,4;8,8)	8,15 (6,15;11)	2,24 (1,46;2,59)	2,07 (1,64;2,71)
Ч/з 1 месяц	8,9 (6,0;10,0)	7,65 (6,05;10,15)	2,59 (1,73;3,2)	1,94 (1,43;2,37)
Ч/з 2 месяца	6,5 (5,3;9,3)	7,2 (5,3;9,2)	2,09 (1,43;2,31)*	2,12 (1,53;2,81)
Ч/з 3 месяца	6,4 (5,4;7,6)*	8,1 (6,1;10,9)	2,07 (1,78;2,48)	2,11 (1,68;2,63)

Примечание – Данные статистически достоверно отличаются: * – от данных при поступлении ($p < 0,05$)

Анализ количества туберкулинсвязывающих моноцитов

У пациентов с туберкулезом легких количество ТСМ до назначения противотуберкулезной терапии достоверно ($p < 0,05$) отличалось от здоровых лиц и составило $0,044 (0,006; 0,149) \times 10^9/\text{л}$. У здоровых лиц количество ТСМ составило $0,0011 (0,0004; 0,0019) \times 10^9/\text{л}$. Определены нормальные показатели среднего значения для количества ТСМ у здоровых лиц в пределах от $0,0004 \times 10^9/\text{л}$ до $0,0019 \times 10^9/\text{л}$. Чувствительность метода составила 92,4%, специфичность – 100%. У пациентов с наличием МЛУ микобактерий достоверных изменений количества ТСМ на протяжении трех месяцев терапии не произошло. У пациентов без МЛУ микобактерий выявлено достоверное увеличение количества ТСМ к концу третьего месяца лечения по сравнению с первым ($p=0,03$) и вторым ($p=0,02$). Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3. – Количество туберкулинсвязывающих моноцитов в зависимости от наличия МЛУ микобактерий, Ме (25%; 75%)

Количество туберкулинсвязывающих моноцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	У пациентов с наличием МЛУ микобактерий (n=14)	У пациентов без МЛУ микобактерий (n=39)
До начала терапии	0,044 (0,004;0,293)	0,053 (0,007;0,149)
Ч/з 1 месяц	0,134 (0,016;0,385)	0,021 (0,006;0,141)
Ч/з 2 месяца	0,041 (0,008;0,232)	0,050 (0,005;0,180)**
Ч/з 3 месяца	0,054 (0,006;0,276)	0,089 (0,031;0,216)***

Примечание – Данные статистически достоверно отличаются: ** – от данных ч/з 1 месяц лечения; *** – от данных через 2 месяца лечения ($p < 0,05$)

Количество ТСМ у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких, которые получали с противотуберкулезными препаратами меглумина акридонацетат, достоверно увеличилось через два ($p=0,036$) и три месяца терапии ($p=0,027$) и составило при поступлении $0,021 (0,006; 0,0074) \times 10^9/\text{л}$, через месяц лечения – $0,015 (0,007; 0,033) \times 10^9/\text{л}$, через два месяца – $0,093 (0,084; 0,245) \times 10^9/\text{л}$, через три месяца – $0,055 (0,006; 0,149) \times 10^9/\text{л}$. У пациентов, которые не получали меглумина акридонацетат, выявлено достоверное увеличение количества ТСМ только к концу третьего месяца лечения ($p=0,04$) и составило при поступлении $0,092 (0,005; 0,210) \times 10^9/\text{л}$, через месяц лечения – $0,065 (0,011; 0,234) \times 10^9/\text{л}$, через два месяца – $0,0092 (0,0006; 0,146) \times 10^9/\text{л}$, через три месяца – $0,095 (0,024; 0,306) \times 10^9/\text{л}$.

У пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких при положительной клинико-рентгенологической и лабораторной динамике в процессе лечения выявлено достоверное увеличение количества ТСМ к концу третьего месяца терапии по сравнению с первым ($p=0,04$) и со вторым ($p=0,03$). В группе

пациентов с клинико-рентгенологическим и лабораторным ухудшением в процессе терапии достоверных различий количества ТСМ не выявлено ($p>0,05$). Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4. – Количество туберкулинсвязывающих моноцитов в зависимости от результатов лечения, Ме (25%; 75%)

Количество туберкулинсвязывающих моноцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	Положительная клинико-рентгенологическая, лабораторная динамика (n=28)	Отрицательная клинико-рентгенологическая, лабораторная динамика (n=19)
До начала терапии	0,023 (0,006; 0,15)	0,07 (0,056; 0,294)
Ч/з 1 месяц	0,019 (0,006; 0,012)	0,076 (0,007; 0,317)
Ч/з 2 месяца	0,023 (0,005; 0,150)	0,12 (0,009; 0,232)
Ч/з 3 месяца	0,056 (0,024; 0,184)*****	0,11 (0,12; 0,306)

Примечание - Данные статистически достоверно отличаются: ** – от данных через 1 месяц лечения; *** – от данных через 2 месяца лечения ($p<0,05$)

Выявлены достоверные различия ($p<0,05$) количества ТСМ с меньшей экспрессией рецепторов CD14 (CD14⁺TUB⁺) у здоровых лиц и пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких до начала специфической терапии. У здоровых лиц их количество составило 0,000049 (0,0000071; 0,000097) $\times 10^9/\text{л}$, у пациентов с туберкулезом легких до начала специфической терапии – 0,002826 (0,00063; 0,0120) $\times 10^9/\text{л}$, что превысило показатели здоровых лиц в 58 раз. Достоверных различий ТСМ (CD14⁺TUB⁺) в процессе лечения среди пациентов с туберкулезом легких при наличии положительной клинико-рентгенологической, лабораторной динамики, в зависимости от наличия МЛУ микобактерий, от приема меглумина акридоната не выявлено ($p>0,05$). У пациентов с отрицательной клинико-рентгенологической и лабораторной динамикой в процессе терапии выявлено достоверное уменьшение ТСМ (CD14⁺TUB⁺) к концу второго месяца лечения ($p=0,04$). Количество ТСМ (CD14⁺TUB⁺) у этих пациентов при поступлении составило 0,0047 (0,0007; 0,0225) $\times 10^9/\text{л}$, через один месяц лечения – 0,0065 (0,0015; 0,0150) $\times 10^9/\text{л}$, через два месяца – 0,0028 (0,00029; 0,0070) $\times 10^9/\text{л}$, через три месяца – 0,0036 (0,0032; 0,0092) $\times 10^9/\text{л}$.

Выявлены достоверные различия ТСМ с большей экспрессией рецепторов (CD14⁺⁺TUB⁺) у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких до начала специфической терапии и у здоровых лиц ($p<0,05$). Количество ТСМ (CD14⁺⁺TUB⁺) у здоровых лиц составило 0,0004 (0,000042; 0,00102) $\times 10^9/\text{л}$ (38% от общего количества ТСМ), у пациентов с туберкулезом легких – 0,03816 (0,00343; 0,10162) $\times 10^9/\text{л}$ (87% от общего количества ТСМ), что превышает по-

казатели здоровых лиц в 95 раз. У пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких при положительной клинико-рентгенологической и лабораторной динамике в процессе лечения выявлено достоверное увеличение ТСМ (CD14⁺⁺TUB⁺) через три месяца ($p=0,04$). Количество ТСМ (CD14⁺⁺TUB⁺) составило при поступлении $0,0168 (0,0036; 0,1257) \times 10^9$ /л, через 1 месяц лечения – $0,0143 (0,0042; 0,1012) \times 10^9$ /л, через 2 месяца лечения – $0,0310 (0,0017; 0,1673) \times 10^9$ /л, через 3 месяца лечения – $0,0504 (0,0196; 0,1538) \times 10^9$ /л. У пациентов с отрицательной клинико-рентгенологической и лабораторной динамикой достоверных изменений количества ТСМ (CD14⁺⁺TUB⁺) в процессе лечения не произошло ($p>0,05$). При поступлении их количество составило $0,0399 (0,0033; 0,0960) \times 10^9$ /л, через 1 месяц лечения – $0,0264 (0,0057; 0,2798) \times 10^9$ /л, через 2 месяца – $0,0920 (0,0088; 0,1324) \times 10^9$ /л, через 3 месяца – $0,0852 (0,0114; 0,1552) \times 10^9$ /л. На фоне приема меглумина акридонацетата количество ТСМ достоверно увеличилось (CD14⁺⁺TUB⁺) к концу второго ($p=0,03$), третьего месяца терапии ($p=0,03$) и составило до начала терапии $0,0133 (0,0032; 0,0547) \times 10^9$ /л, через 1 месяц лечения – $0,0089 (0,0049; 0,0256) \times 10^9$ /л, через 2 месяца – $0,0862 (0,0189; 0,1963) \times 10^9$ /л, через 3 месяца – $0,0504 (0,0053; 0,1389) \times 10^9$ /л. У пациентов, которые не получали меглумина акридонацетат, в течение трех месяцев терапии достоверных различий количества ТСМ (CD14⁺⁺TUB⁺) не выявлено ($p>0,05$). При поступлении их количество составило $0,0752 (0,0049; 0,1773) \times 10^9$ /л, через 1 месяц лечения – $0,0264 (0,0050; 0,1818) \times 10^9$ /л, через 2 месяца лечения – $0,0105 (0,0048; 0,1225) \times 10^9$ /л, через 3 месяца лечения $0,1041 (0,0179; 0,2513) \times 10^9$ /л. При наличии МЛУ микобактерий количество ТСМ (CD14⁺⁺TUB) в процессе лечения достоверно не менялись ($p>0,05$) и до назначения специфической терапии составило $0,0324 (0,0032; 0,1016) \times 10^9$ /л, через 1 месяц лечения – $0,1792 (0,0148; 0,3529) \times 10^9$ /л, через 2 месяца – $0,0154 (0,0074; 0,1128) \times 10^9$ /л, через 3 месяца – $0,0357 (0,0059; 0,2326) \times 10^9$ /л. У пациентов без МЛУ микобактерий количество ТСМ (CD14⁺⁺TUB⁺) при поступлении составило $0,0392 (0,004; 0,1251) \times 10^9$ /л, через 1 месяц лечения – $0,0143 (0,004; 0,1154) \times 10^9$ /л, через 2 месяца – $0,0638 (0,003; 0,1745) \times 10^9$ /л, через 3 месяца – $0,1104 (0,003; 0,1745) \times 10^9$ /л. У данных пациентов выявлено достоверное увеличение ТСМ (CD14⁺⁺TUB⁺) к концу второго месяца лечения ($p=0,04$) по сравнению с первым. Тенденция к увеличению сохранилась и к концу третьего месяца.

Анализ количества туберкулинсвязывающих лимфоцитов

Достоверных различий количества туберкулинсвязывающих лимфоцитов у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких до начала специфической терапии и здоровых лиц не выявлено ($p>0,05$). Количество туберкулинсвязывающих лимфоцитов у пациентов с туберкулезом легких до начала противотуберкулезной терапии составило $1,52 (1,1; 1,9) \times 10^9$ /л, у здоровых лиц – $1,49$

$(1,09; 1,66) \times 10^9/\text{л}$. Достоверных различий количества туберкулинсвязывающих лимфоцитов в процессе терапии в группах пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких в зависимости от результатов лечения, наличия МЛУ микобактерий не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 5).

Таблица 5. – Количество ТСЛ в зависимости от результатов лечения и наличия МЛУ, Ме (25%; 75%)

Количество ТСЛ ($\times 10^9/\text{л}$)	У пациентов с наличием МЛУ микобактерий (n=14)	У пациентов без МЛУ микобактерий (n=39)	Положительная клинико-рентгенологическая, лабораторная динамика (n=28)	Отрицательная клинико-рентгенологическая, лабораторная динамика (19)
До начала терапии	1,37 (1,16; 1,88)	1,7 (1,06; 2,08)	1,351 (1,062; 1,903)	1,471 (0,975; 2,149)
Ч/з 1 месяц	1,79 (1,01; 2,07)	1,52 (1,04; 2,09)	2,016 (1,6; 2,144)	1,288 (1,017; 1,961)
Ч/з 2 месяца	0,96 (0,81; 1,33)	1,54 (1,01; 1,97)	1,317 (0,937; 1,966)	1,503 (0,963; 1,871)
Ч/з 3 месяца	1,07 (0,75; 1,79)	1,53 (1,17; 2,08)	1,423 (0,818; 2,271)	1,529 (1,142; 2,089)

Примечание – ($p > 0,05$)

Анализ уровней противотуберкулиновых антител

Достоверных различий суммарных противотуберкулиновых антител у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких до начала противотуберкулезной терапии и здоровых лиц не выявлено ($p > 0,05$). Уровень суммарных противотуберкулиновых антител у пациентов с наличием лекарственной устойчивости микобактерий до начала специфической терапии составил 0,865 (0,573; 1,6), через 1 месяц – 1,271 (0,911; 1,765), через 2 месяца – 1,408 (0,608; 1,803), через 3 месяца – 1,256 (0,583; 1,841) ед. опт. пл. и достоверно в процессе терапии не менялся ($p > 0,05$). У пациентов с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий выявлено достоверное увеличение суммарных противотуберкулиновых антител к концу второго ($p = 0,026$) и третьего ($p = 0,017$) месяца лечения. Их уровень при поступлении составил 0,871 (0,626; 1,414), через один – 1,821 (0,630; 1,038), через два – 1,853 (0,658; 1,631), через три месяца терапии – 1,256 (0,583; 1,84) ед. опт. пл. и достоверно увеличился к концу третьего месяца в 1,5 раза. Уровень суммарных противотуберкулиновых антител у пациентов с положительной клинико-рентгенологической и лабораторной динамикой при поступлении составил 0,868 (0,551; 1,537), через один месяц –

0,895 (0,722; 1,724), через два месяца – 0,972 (0,331; 1,785), через три – 1,3 (0,658; 1,842) ед. опт. пл. Выявлено достоверное увеличение данных показателей к концу третьего месяца ($p=0,03$) по сравнению с поступлением. Уровень суммарных противотуберкулиновых антител у пациентов с отрицательной клинико - рентгенологической и лабораторной динамикой при поступлении составил 0,857 (0,601; 1,746), через один месяц – 1,271 (0,961; 1,673), через два месяца – 1,407 (0,792; 1,768), через три – 1,607 (0,946; 1,817) ед. опт. пл. и достоверно увеличился к концу первого месяца ($p=0,03$).

Выявлена прямая корреляционная связь количества туберкулинсвязывающих моноцитов через два месяца терапии и суммарных противотуберкулиновых антител через один ($r=0,64$) и два месяца ($r=0,52$), а так же количества туберкулинсвязывающих моноцитов ($CD14^{++}TUB^{+}$) при поступлении и суммарных противотуберкулиновых антител через один ($r=0,45$), два ($r=0,54$) и три месяца терапии ($r=0,61$). У пациентов с туберкулезом легких с положительной клинико-рентгенологической и лабораторной динамикой в процессе терапии выявлена прямая умеренная корреляционная связь уровней суммарных противотуберкулиновых антител и количества туберкулинсвязывающих моноцитов ($r=0,52$) через два месяца лечения, туберкулинсвязывающих моноцитов ($CD14^{++}TUB^{+}$) ($r=0,51$). У пациентов с туберкулезом легких с отрицательной клинико - рентгенологической и лабораторной динамикой в процессе лечения выявлена обратная сильная корреляционная связь количества туберкулинсвязывающих моноцитов ($r=-0,83$), туберкулинсвязывающих моноцитов ($CD14^{++}TUB^{+}$) ($r=-0,75$) через 2 месяца и суммарных противотуберкулиновых антител через один месяц. У пациентов, которые получали противотуберкулезную терапию в сочетании с меглумина акридонацетатом, корреляционная связь туберкулинсвязывающих моноцитов, ТСМ ($CD14^{++}TUB^{+}$) и суммарных противотуберкулиновых антител усиливается.

У пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких до начала специфической терапии и здоровых лиц определялись противотуберкулиновые антитела всех субклассов, причем в соответствии с единицами оптической плотности умеренно и выражено положительными пробами были представлены только антитела класса IgE (50% от общего количества IgE) и антитела класса IgG (5% от общего количества IgG). У здоровых лиц в диагностически значимом титре определялись лишь противотуберкулиновые антитела классов IgA, IgG, IgM, причем умеренно и выражено положительными пробами были представлены антитела класса IgA (10% от общего количества IgA) и антитела класса IgM (20% от общего количества IgM). У пациентов с туберкулезом легких и здоровых лиц выявлены достоверные различия уровней противотуберкулиновых антител класса IgE ($p=0,0003$), IgA ($p=0,0002$), IgM ($p=0,001$), причем уровни противотуберкулиновых антител IgE были выше у пациентов с туберкуле-

зом легких, а уровни противотуберкулиновых антител классов IgA, IgM выше у здоровых лиц. Достоверных различий уровней противотуберкулиновых антител класса IgG у пациентов с туберкулезом легких и здоровых лиц не выявлено ($p>0,05$). Выявлена обратная слабая корреляционная связь уровней IgA и IgE ($r=-0,43$), слабая прямая корреляционная связь уровней IgA и IgM ($r=0,036$) у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких до начала специфической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

Разработаны и предложены эффективные и безопасные методы диагностики туберкулеза легких на основании определения количества туберкулинсвязывающих моноцитов и противотуберкулиновых антител классов IgA, IgE, IgM, а также критерии эффективности терапии пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких на основании определения количества туберкулинсвязывающих моноцитов и суммарных противотуберкулиновых антител. Установлена корреляционная связь суммарных противотуберкулиновых антител и туберкулинсвязывающих моноцитов в зависимости от результатов лечения и на фоне противотуберкулезной терапии с использованием иммуномодулирующего лекарственного средства меглумина акридонацетата.

В результате проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Установлено, что у взрослых пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких количество туберкулинсвязывающих моноцитов крови до начала специфической терапии ($0,044 (0,006; 0,149) \times 10^9/\text{л}$) достоверно ($p<0,05$) выше по сравнению со здоровыми лицами ($0,0011 (0,0004; 0,0019) \times 10^9/\text{л}$). Диагноз туберкулеза легких вероятен при значении туберкулинсвязывающих моноцитов выше $0,0019 \times 10^9/\text{л}$, из них преобладают туберкулинсвязывающие моноциты с большей экспрессией рецептора ЛПС – CD14⁺⁺ (87%). Чувствительность метода составляет 92,5%, специфичность – 100%. При эффективной терапии пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких количество туберкулинсвязывающих моноцитов достоверно увеличивается в 2,4 раза к концу третьего месяца с $0,023 (0,006; 0,153) \times 10^9/\text{л}$ до $0,056 (0,024; 0,184) \times 10^9/\text{л}$. У пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких с наличием множественной лекарственной устойчивости микобактерий количество туберкулинсвязывающих моноцитов в процессе терапии не меняется ($p>0,05$) [6, 7, 13, 16, 18, 20, 25, 26].

2. Впервые установлено, что уровни суммарных противотуберкулиновых антител у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких до начала

специфической терапии и здоровых лиц достоверно не отличались ($p>0,05$). У пациентов с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий к концу третьего месяца лечения выявлено достоверное увеличение ($p<0,05$) суммарных противотуберкулиновых антител (в 1,5 раза) [18, 20].

3. Установлено количественное и качественное различие трех классов иммуноглобулинов у здоровых лиц и у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких до начала противотуберкулезной терапии. У пациентов с туберкулезом легких определяются в диагностически значимом титре противотуберкулиновые антитела IgE класса, а у здоровых лиц – противотуберкулиновые антитела IgA и IgM классов [5, 20, 28].

4. Впервые выявлено новое иммуномодулирующее действие лекарственного средства меглумина акридоната, проявляющееся в раннем достоверном ($p<0,05$) увеличении количества туберкулинсвязывающих моноцитов, достоверном уменьшении количества лейкоцитов, лимфоцитов ($p<0,05$) и усилении прямой корреляционной связи туберкулинсвязывающих моноцитов и суммарных противотуберкулиновых антител в отличие от группы пациентов, которые не принимали меглумина акридоната [7, 8, 14, 15, 24, 27].

5. У пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких при положительной клинко-рентгенологической и лабораторной динамике в процессе терапии выявлена прямая умеренная корреляционная связь количества туберкулинсвязывающих моноцитов ($r=0,52$), туберкулинсвязывающих моноцитов с большей экспрессией рецепторов CD14 ($r=0,51$) и суммарных противотуберкулиновых антител. У пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких при отрицательной клинко-рентгенологической и лабораторной динамике в процессе терапии выявлена обратная сильная корреляционная связь количества туберкулинсвязывающих моноцитов ($r=-0,83$), туберкулинсвязывающих моноцитов с большей экспрессией рецепторов CD14 ($r=-0,83$) и суммарных противотуберкулиновых антител [9].

Практические рекомендации

1. Врачам противотуберкулезных учреждений при установлении диагноза туберкулеза легких необходимо учитывать, что количество туберкулинсвязывающих моноцитов у взрослых пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких превышает $0,0019 \times 10^9$ /л, из них преобладают туберкулинсвязывающие моноциты с большей экспрессией рецептора ЛПС – CD14⁺⁺ (87 %).

2. У взрослых пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких в диагностически значимом титре определяются противотуберкулиновые антитела IgE класса, тогда как у здоровых лиц противотуберкулиновые антитела IgA и IgM классов.

3. Для решения вопроса об эффективности проводимой терапии у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких необходимо учитывать, что при эффективной противотуберкулезной терапии количество туберкулинсвязывающих моноцитов достоверно увеличивается к концу третьего месяца (в 2,4 раза). При наличии множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза количество туберкулинсвязывающих моноцитов в процессе терапии достоверно не меняется. У пациентов с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий туберкулеза уровень суммарных противотуберкулиновых антител к концу третьего месяца терапии достоверно увеличивается (в 1,5 раза). При наличии лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза уровень суммарных противотуберкулиновых антител достоверно в процессе трех месяцев терапии не меняется.

4. В терапии пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких следует использовать лекарственное средство меглумина акридонацетат, так как установлено его новое иммуномодулирующее действие, проявляющееся в более ранних изменениях иммунологических, лабораторных показателей, которые соответствовали положительной клинико-рентгенологической динамике в отличие от группы пациентов, которые не принимали меглумина акридонацетат.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в журналах

1. Серегина, В. А. Особенности иммунного профиля у больных хроническими заболеваниями легких / В. А. Серегина, А. М. Будрицкий, И. В. Кучко // Мед. панорама. Пульмонология. – 2009. – № 12. – С. 76.
2. Эпидемиологическая и клиническая характеристика рецидивов туберкулеза органов дыхания в Витебской области / В. А. Серегина [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 142–145.
3. Будрицкий, А. М. Некоторые характеристики больных с рецидивом туберкулеза органов дыхания в Витебской области / А. М. Будрицкий, В. А. Серегина, И. В. Кучко // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – Т. 88, № 12. – С. 32–34.
4. Правада, Н. С. Оценка клинической эффективности и нежелательных побочных реакций лекарственного средства «Циклоферон» в таблетках у пациентов туберкулезом легких / Н. С. Правада, А. М. Будрицкий, В. А. Серегина // Вестн. ВГМУ. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 99–106.
5. Значение уровней противотуберкулиновых антител при туберкулезе легких / В. А. Серегина [и др.] // Иммунопатология, аллергология и инфектология. – 2014. – № 2 – С. 61–65.
6. Серегина, В. А. Определение туберкулинсвязывающих моноцитов для диагностики туберкулеза легких / В. А. Серегина, А. М. Будрицкий // Иммунопатология, аллергология и инфектология. – 2014. – № 3. – С. 65–69.
7. Серегина, В. А. Критерии эффективности лечения туберкулеза легких на основании изучения уровней туберкулинсвязывающих моноцитов / В. А. Серегина, А. М. Будрицкий // Вестн. ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 92–99.
8. Серёгина, В. А. Оценка эффективности комплексной терапии туберкулеза легких / В. А. Серегина, А. М. Будрицкий // Рецепт. – 2015. – № 2. – С. 66–72.
9. Серёгина, В. А. Характеристика корреляционных связей туберкулинсвязывающих мононуклеаров и противотуберкулиновых антител при туберкулезе легких / В. А. Серегина, А. М. Будрицкий // Иммунопатология, аллергология и инфектология. – 2015. – № 1. – С. 59–63.

Статьи в сборниках

10. Сравнительный анализ уровней инфицирования микобактериями туберкулеза студентов ВГМУ / А. М. Будрицкий, Н. С. Правада, Р. В. Романовский, И. В. Кучко, В. А. Серегина // Достижения фундам. клин. медицины и фармации : сб. матер. 65 науч. сессии ун-та. – Витебск : ВГМУ, 2010. – С. 215–217.

11. Анализ чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам у детей и подростков на современном этапе / А. Ю. Иванова, К. П. Гасанова, О. А. Канцедаль, А. М. Будрицкий, Н. С. Правада, Р. В. Романовский, И. В. Кучко, В. А. Серегина // Актуальные вопр. соврем. медицины и фармации : материалы 63 итог. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых ун-та, Витебск, 21–22 апр. 2011 г. – Витебск : ВГМУ, 2011. – С. 198–199.
12. Особенности первого этапа контролируемой полихимиотерапии впервые выявленных пациентов с туберкулезом органов дыхания / А. М. Будрицкий, Р. В. Романовский, В. А. Серегина, Н. С. Правада // Достижения фундам. клин. медицины и фармации : сб. материалов 66 науч. сессии ун-та. – Витебск : ВГМУ, 2011. – С. 53–54.
13. Туберкулез у детей и подростков: Особенности выявления, клинического течения, диагностики / Н. С. Правада, А. М. Будрицкий, В. А. Серегина [и др.] // Наука Красноярья. – 2012. – № 3. – С. 102–110.
14. Серегина, В. А. Клиническая эффективность препарата циклоферон в таблетках у пациентов туберкулезом легких / Н. С. Правада, В. А. Серегина, А. А. Будрицкий // Студенческая мед. наука XXI века : материалы XII Междунар. науч.-практ. конф. – Витебск : ВГМУ, 2012. – С. 151–152.
15. Динамика показателей периферической крови в процессе лечения пациентов туберкулезом легких на фоне применения циклоферона / В. А. Серегина [и др.] // Достижения фундам., клин. медицины и фармации : материалы 68 науч. сессии сотрудников ун-та, 31 янв.–1 февр. 2013 г. – Витебск : ВГМУ, 2013. – С. 84–85.
16. Серегина, В. А. Диагностическое значение уровня туберкулинсвязывающих лимфоцитов и моноцитов у пациентов с туберкулезом легких / В. А. Серегина, А. М. Будрицкий // Студенческая мед. наука XXI века : материалы XIII Междунар. науч.-практ. конф. – Витебск : ВГМУ, 2013. – С. 226.
17. Клиническая характеристика пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в Витебской области / Е. Н. Усик, В. А. Серегина, Н. В. Василенко, А. М. Будрицкий // Студенческая мед. наука XXI века : материалы XIII Междунар. науч.-практ. конф., 14–15 нояб. 2013 г. – Витебск : ВГМУ, 2013. – С. 227–228.
18. Серегина, В. А. Уровни туберкулинсвязывающих моноцитов и суммарных антител к возбудителю туберкулеза у пациентов с туберкулезом легких / В. А. Серегина, А. М. Будрицкий // Внедрение новых подходов в борьбе с М/ШЛУ-ТБ в Беларуси : материалы междунар. науч.-практ. конф. – Минск, 2014. – С. 101–102.
19. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Витебской области за последние пять лет / Е. С. Кубышко, В. А. Серегина, А. М. Будрицкий, Н. С. Правада // Студенческая мед. наука XXI века : материалы XIV Междунар.

науч.-практ. конф., посвящ. 80-летию образования ВГМУ, Витебск, 23–24 окт. 2014 г. – Витебск : ВГМУ, 2014. – С. 76–77.

20. Серегина, В. А. Значение туберкулинсвязывающих моноклеаров и противотуберкулиновых антител при туберкулезе легких / В. А. Серегина, А. М. Будрицкий // Достижения фундам., клин. медицины и фармации : материалы 70 науч. сессии сотрудников ун-та. – Витебск : ВГМУ, 2015. – С. 44–46.

21. Характеристика пациентов с туберкулезом легких, снятых с диспансерного учета в ВОПТД / Е. С. Кубышко, В. А. Будрицкий, А. М. Будрицкий, В. А. Серегина, Н. С. Правада // Актуальные вопр. соврем. медицины и фармации : материалы 66 итог. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Витебск, 24–25 апр. 2015 г. – Витебск : ВГМУ, 2015. – С. 273–275.

Тезисы

22. Серегина, В. А. Инфильтративные поражения легких: проблемы диагностики на современном этапе / В. А. Серегина, А. М. Будрицкий // Тез. докл. на IX съезде пульмонологов Беларуси. – Минск, 1998. – С. 264–265.

23. Особенности туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в Витебской области / Н. С. Правада, А. М. Будрицкий, В. А. Серегина, С. Е. Гапанович // Пути реализации стратегии СТОП-ТБ в Беларуси : материалы науч.-практ. конф. и Пленума РОО «Белорус. респиратор. о-во, 3–4 нояб. 2011 г. – Минск, 2011. – С. 171–173.

24. Правада, Н. С. Результаты применения препарата циклоферон в таблетках у пациентов туберкулезом легких / Н. С. Правада, В. А. Серегина, А. М. Будрицкий // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в РФ : тез. докл. 1 Нац. конгр. фтизиатров. – СПб., 2012. – С. 178–179.

25. Серегина, В. А. Значение уровня туберкулинсвязывающих лимфоцитов и моноцитов у пациентов с туберкулезом легких / В. А. Серегина, А. М. Будрицкий, В. В. Янченко // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в РФ : тез. докл. 2 Нац. конгр. фтизиатров. – СПб., 2013. – С. 1671–168.

26. Определение туберкулинсвязывающих лимфоцитов и моноцитов у пациентов с туберкулезом легких / В. А. Серегина [и др.] // Актуальные вопр. инфекц. патологии // Материалы 6 съезда инфекционистов Респ. Беларусь / под ред. В. М. Семенова. – Витебск : ВГМУ, 2014. – С. 164–165.

27. Серегина, В. А. Влияние лекарственного средства циклоферон на уровень туберкулинсвязывающих моноцитов у пациентов с туберкулезом легких / В. А. Серегина, А. М. Будрицкий // Соврем. направления развития фтизиатрии: науч. разработки и практ. опыт борьбы с туберкулезом : тез. 3 Междунар. конгр. Нац. ассоц. фтизиатров. – СПб., 2014. – С. 109–110.

28. Серегина, В. А. Диагностическое значение уровней противотуберкулиновых антител классов IgA, IgE, IgG, IgM и суммарных антител при туберкулезе легких / В. А. Серегина, А. М. Будрицкий // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 2. – С. 67.

РЕЗЮМЕ

Серёгина Валентина Александровна

Диагностическое и прогностическое значение туберкули связывающих мононуклеаров и противотуберкулиновых антител при туберкулезе легких

Ключевые слова: туберкулез легких, туберкулинсвязывающие мононуклеары, противотуберкулиновые антитела, диагностика, эффективность лечения.

Цель исследования: разработать диагностические и прогностические критерии для туберкулеза легких на основании определения количества туберкулинсвязывающих лимфоцитов и туберкулинсвязывающих моноцитов крови, суммарных противотуберкулиновых антител и противотуберкулиновых антител класса IgA, IgM, IgE, IgG у пациентов с туберкулезом легких и здоровых лиц.

Методы исследования: клинический, рентгенологический, лабораторный, иммунологический, статистический.

Полученные результаты: в результате проведенных исследований разработаны и предложены эффективные и безопасные методы диагностики туберкулеза легких на основании определения количества туберкулинсвязывающих моноцитов и противотуберкулиновых антител классов IgA, IgM, IgE, а также определены критерии эффективности лечения пациентов с туберкулезом легких на основании количества туберкулинсвязывающих моноцитов и противотуберкулиновых антител. Показано, что применение предложенных эффективных и безопасных методов диагностики и определения эффективности лечения пациентов с туберкулезом легких способствует сокращению сроков стационарного этапа терапии, значительно уменьшает антигенную нагрузку на медицинский персонал лабораторий, а также имеет огромную социальную значимость, так как способствует улучшению эпидемиологической ситуации по туберкулезу.

Рекомендации: полученные результаты исследования и выводы, вытекающие из них, могут быть использованы в диагностике и определении прогноза терапии туберкулеза легких.

Область применения: фтизиатрия, иммунология.

РЭЗІЮМЭ

Сярогіна Валянціна Аляксандраўна

Дыягнастычнае і прагнастычнае значэнне туберкулінзвязваючых манануклеараў і супрацьтуберкулінавых антыцелаў пры туберкулёзе лёгкіх.

Ключавыя словы: туберкулёз лёгкіх, туберкулінзвязваючыя манануклеары, супрацьтуберкулінавыя антыцелы, дыягностыка, эфектыўнасць лячэння.

Мэта даследавання: распрацаваць дыягнастычныя і прагнастычныя крытэрыі для туберкулёзу лёгкіх на аснове вызначэння колькасці туберкулінзвязваючых лімфацытаў і туберкулінзвязваючых манацытаў крыві, агульных супрацьтуберкулінавых антыцелаў і супрацьтуберкулінавых антыцелаў класа IgA, IgM, IgE, IgG у пацыентаў з туберкулёзам лёгкіх і здаровых асоб.

Метады даследавання: клінічны, рэнтгеналагічны, лабараторны, імуналагічны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі: у выніку праведзеных даследаванняў распрацаваны і прапанаваны эфектыўныя і небяспечныя метады дыягностыкі туберкулёзу лёгкіх на аснове вызначэння колькасці туберкулінзвязваючых манацытаў і супрацьтуберкулінавых антыцелаў класаў IgA, IgM, IgE, а таксама вызначаны крытэрыі эфектыўнасці лячэння пацыентаў з туберкулёзам лёгкіх на аснове колькасці туберкулінзвязваючых манацытаў і супрацьтуберкулінавых антыцелаў. Паказана, што прымяненне прапанаваных эфектыўных і бяспечных метадаў дыягностыкі і вызначэння эфектыўнасці лячэння пацыентаў з туберкулёзам лёгкіх садзейнічае скарачэнню тэрмінаў стацыянарнага этапа тэрапіі, значна памяншае антыгенную нагрузку на медыцынскі персанал лабараторый, а таксама мае вялікую сацыяльную значнасць, так як садзейнічае паляпшэнню эпідэміялагічнай сітуацыі па туберкулёзе.

Рэкамендацыі: атрыманыя вынікі даследавання і вывады, якія выцякаюць з іх, могуць быць выкарыстаны ў дыягностыцы і вызначэнні прагнозу тэрапіі туберкулёзу лёгкіх.

Галіна прымянення: фтызіятрыя, імуналогія.

RESUME

Seregina Valentina Aleksandrovna

Diagnostic and prognostic significance of tuberculin adherent mononuclears and anti-tuberculin antibodies in pulmonary tuberculosis

Keywords: pulmonary tuberculosis, tuberculin adherent mononuclears, anti-tuberculin antibodies, diagnostics, effectiveness of treatment.

Purpose of the study: to develop diagnostic and prognostic criteria for pulmonary tuberculosis on the basis of determining the number of tuberculin adherent lymphocytes and tuberculin adherent monocytes in blood, common anti-tuberculin antibodies and class IgA, IgM, IgE, IgG anti-tuberculin antibodies in patients with pulmonary tuberculosis and healthy individuals.

Research methods: clinical, radiological, laboratory, immunological, statistical.

Results achieved: as a result of conducted research, effective and safe methods of diagnosis of pulmonary tuberculosis have been developed and proposed on the basis of determining the number of tuberculin adherent monocytes and class IgA, IgM, IgE, IgG anti-tuberculin antibodies; also, the criteria for the effectiveness of treatment of patients with pulmonary tuberculosis have been determined on the basis of the number of tuberculin adherent monocytes and anti-tuberculin antibodies. It has been shown that application of the proposed safe and effective methods of diagnostics and determining the effectiveness of treatment of patients with pulmonary tuberculosis helps decrease the length of inpatient therapy phase, it significantly reduces antigenic strain on the medical laboratory staff, and has a tremendous social significance since it helps improve the epidemiological situation with tuberculosis.

Recommendations: the research findings and conclusions based on them can be used in diagnosis and determining the prognosis of pulmonary tuberculosis treatment.

Applicationfield: phthisiology, immunology.

Подписано в печать 25.09.15 г. Формат бумаги 60x84 1/16.
Ризография. Усл. печ. л. 1,51. Тираж 60. Заказ № 940

Издатель и полиграфическое исполнение
УО «Витебский государственный медицинский университет»
ЛП №02330/453 от 30.12.2013 г.
Пр-т Фрунзе, 27, 210602, г. Витебск