

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

УДК 616-002.5:[578.245:615.37]

**Правада
Наталья Сергеевна**

**ИММУНОКОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА СИСТЕМЫ
ИНТЕРФЕРОНА-ГАММА ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ ЛЁГКИХ**

Автореферат
диссертации на соискание учёной 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:

Юпатов Геннадий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних 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:

УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 29 октября 2015 года в 14-00 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

Одной из основ стратегии борьбы с туберкулёзом, принятой в Республике Беларусь, является поддержка и развитие научных исследований, направленных на разработку новых методов диагностики, лечения и профилактики туберкулёза [Скрягина Е.М., 2012; Гуревич Г.Л., 2014]. Вторичная иммунологическая недостаточность в большей степени выражена у пациентов с распространёнными формами туберкулёза [Чушкин М.И., 2013]. Важную роль в патогенезе туберкулёза играют механизмы реакций замедленной чувствительности с выработкой Th-1-клетками интерферона-гамма (ИФН- γ), который мобилизует моноциты, ускоряет их созревание в макрофаги и активирует их фагоцитарную и бактерицидную способность [Bhatt K., Salgame P., 2007]. В зависимости от преобладания продукции тех или иных цитокинов при заболевании активным туберкулёзом формируется Th-1 или Th-2 иммунный ответ [Емельянова Н.А., 2011; Гергерт В.Я, 2000; Tan Q., 2011]. Благоприятное течение заболевания возможно только в случае Th-1 иммунного ответа [Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Кашуба Э.А., 2008]. Нарушение фагоцитарной и антигенпрезентирующей функции фагоцитов связано с дефицитом сигнальных путей макрофагов и моноцитов [Sullivan M.P., 2007; Bhatt K., 2007].

ИФН- γ влияет практически на все клетки, участвующие в иммунном ответе. Система ИФН- γ включает в себя собственно ИФН- γ , гены интерферона, репрессоры, клеточные рецепторы, активируемые интерфероном ферментные системы [Исаева Е.И., 2012]. При стимуляции соответствующих клеток индуктором активируются кодирующие белки интерферона гены. ИФН выделяются в межклеточное пространство и связываются клеточными рецепторами, в результате чего происходит синтез протеинов [Bach E.A., Aguet M., Schreiber R.D., 1997].

Перспективным направлением иммунотерапии в комплексном лечении туберкулёза в настоящее время является использование индукторов синтеза интерферона (ИИ). Данные препараты включают систему интерферона благодаря синтезу собственных интерферонов в клетках человека, что повышает эффективность терапии [А.К. Иванов, 2010].

До настоящего времени недостаточно изучена роль моноцитов, несущих рецепторы ИФН- γ , а также их фенотипов у пациентов с туберкулёзом лёгких. Весьма актуальным является поиск новых иммунологических критериев для прогноза течения и исхода туберкулёза. Изучение связи между количеством моноцитов, несущих рецепторы к ИФН- γ , их фенотипов, концентрации ИФН- γ в сыворотке крови в совокупности с клиническими проявлениями болезни позволят прогнозировать течение туберкулёза лёгких и разработать новые схемы комплексной терапии.

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), и в рамках хозрасчётной договорной темы № 35/0605-11 от 01.07.11 с ООО Научно-технической фирмой «Полисан». Сроки выполнения - 2010-2015 гг.

Цель исследования: разработать и апробировать метод иммунокорригирующей терапии при дефиците системы интерферона-гамма у впервые выявленных пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких и оценить его клиническое значение.

Задачи исследования:

1. Определить количество моноцитов, несущих рецепторы к ИФН- γ , и оценить их клиническое значение и функциональные особенности у впервые выявленных пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких.
2. Определить концентрацию ИФН- γ в сыворотке крови у впервые выявленных пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких.
3. Установить прогностические критерии течения распространённых форм туберкулёза лёгких у впервые выявленных пациентов в зависимости от количества моноцитов, несущих рецепторы к интерферону-гамма, и концентрации интерферона-гамма в сыворотке крови и обосновать необходимость применения иммунокорригирующей терапии.
4. Разработать схему комплексного лечения, включающего иммунокоррекцию дефицита системы интерферона-гамма, с использованием лекарственного средства меглумина акридонацетата в таблетках у впервые выявленных пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких.
5. Оценить клиническую эффективность разработанной схемы комплексного лечения пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких.

Объект исследования: 107 человек. Из них: 78 пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких, находящихся на лечении в УЗ «Витебский областной клинический противотуберкулёзный диспансер», областная Богушевская туберкулёзная больница, Республиканская туберкулёзная больница «Сосновка» за период с 2011 по 2013 год и 29 условно-здоровых лиц.

Предмет исследования: клинические и иммунологические (количество моноцитов, несущих рецепторы к интерферону-гамма, концентрация интерферона-гамма в сыворотке крови) показатели. Выбор объекта и предмета исследования обусловлен поставленным исследователем целям и задачам.

Научная новизна. Впервые определено количество моноцитов, несущих рецепторы к интерферону-гамма, и их фенотипов у пациентов с распространённым инфильтративным и диссеминированным туберкулёзом лёгких и в зависимости от фенотипа микобактерий туберкулёза. Впервые определено количество моноцитов, несущих рецепторы к интерферону-гамма, и их фенотипов у здоровых лиц. Получены новые данные, указывающие на нарушение функциональной активности рецептора интерферона-гамма у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких в результате нарушения связи между фенотипом моноцитов $CD45^+CD14^{++}CD119^+$ и концентрацией интерферона-гамма в сыворотке крови. Впервые установлено, что при диссеминированном туберкулёзе лёгких количество моноцитов с фенотипом $CD45^+CD14^{++}CD119^+$ статистически значимо больше, чем при распространённом инфильтративном туберкулёзе лёгких. Доказано, что при МЛУ-ТБ количество моноцитов с фенотипом $CD45^+CD14^+CD119^{++}$ статистически значимо больше, чем у пациентов без МЛУ МБТ и чем у здоровых лиц. Впервые определены прогностические критерии течения распространённых форм туберкулёза лёгких на основании исходного количества моноцитов, несущих рецепторы к интерферону-гамма. Впервые определены прогностические критерии течения распространённых форм туберкулёза лёгких на основании динамики количества моноцитов, несущих рецепторы к интерферону-гамма, и концентрации интерферона-гамма в сыворотке крови в ходе лечения. Разработан новый метод комплексной терапии впервые выявленных взрослых пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких с включением индуктора интерферона меглумина акридонацетата в таблетках и доказана его эффективность. Впервые оценено влияние индуктора интерферона меглумина акридонацетата на количество моноцитов разных фенотипов с рецепторами к интерферону-гамма у впервые выявленных пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких.

Положения, выносимые на защиту

1. Впервые установлено, что у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких количество моноцитов, несущих рецепторы к интерферону-гамма, статистически значимо больше ($p < 0,05$), чем у здоровых лиц. С увеличением площади поражения лёгких увеличивается количество моноцитов с фенотипом с высокой экспрессией CD14 и умеренной экспрессией CD119 ($CD45^+CD14^{++}CD119^+$). У пациентов с МЛУ-ТБ статистически значимо больше моноцитов с фенотипом с высокой экспрессией CD119 и умеренной экспрессией CD14 ($CD45^+CD14^+CD119^{++}$) по сравнению с пациентами без МЛУ, и по сравнению со здоровыми донорами. Концентрация ИФН- γ в сыворотке крови у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких статистически значимо больше, чем у здоровых доноров. У здоровых доноров имеет место прямая сильная корреляционная связь концентрации ИФН- γ в сыворотке крови и количества моноцитов с фенотипом $CD45^+CD14^{++}CD119^+$, а у пациентов с распространёнными-

ми формами туберкулёза лёгких данная связь - слабая обратная, что указывает на нарушение функциональной активности рецептора ИФН- γ .

2. Впервые установлено, что исходное количество моноцитов с рецепторами к ИФН- γ влияет на течение специфического туберкулёзного процесса. Наличие моноцитов с фенотипами $CD45^+CD14^+CD119^{++}$ и $CD45^+CD14^{++}CD119^{++}$ установлено у пациентов с неблагоприятным течением туберкулёза. При благоприятном течении специфического туберкулёзного процесса статистически значимо ($p < 0,05$) увеличивается количество моноцитов с рецепторами к ИФН- γ и концентрация ИФН- γ в сыворотке крови. Начало нормализации клинических и рентгенологических проявлений туберкулёза лёгких совпадает с восстановлением количества моноцитов с рецепторами к ИФН- γ до нормы, при увеличении концентрации ИФН- γ в сыворотке крови.

3. Впервые установлено, что применение в комплексной терапии меглумина акридонацетата у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких нормализует количество моноцитов, несущих рецепторы к ИФН- γ .

4. Разработанный метод комплексной терапии впервые выявленных взрослых пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких с применением индуктора интерферона меглумина акридонацетата в таблетках позволяет повысить эффективность лечения (уменьшение длительности интоксикационного синдрома, нормализация температуры тела, улучшение показателей общего анализа крови с нормализацией количества лейкоцитов и снижением СОЭ). Данный метод терапии приводит к более раннему прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада, а также снижает частоту побочных эффектов (поражение печени) от приёма противотуберкулёзных лекарственных средств.

Личный вклад соискателя учёной степени. Выбор темы диссертационного исследования, определение целей и задач, разработка дизайна исследования проведено совместно с научным руководителем работы к.м.н., доцентом Будрицким А.М. (вклад диссертанта 90%). Обследование, лечение пациентов проводилось диссертантом самостоятельно, совместно с врачами отделений, а также при помощи сотрудников научно-исследовательской лаборатории УО «ВГМУ», вклад автора – 70%. Диссертантом разработана карта обследования пациента (вклад 100%). Диссертант лично собирала и анализировала данные карт лечения пациентов, составляла базу данных, самостоятельно проводила статистическую обработку результатов проведенных исследований и их изложение (вклад 100%). Совместно с А.М. Будрицким, С.Б. Вольфом, Д.С. Сухановым, С.Н. Демидик разработана и утверждена инструкция по применению «Метод комплексной терапии впервые выявленных взрослых пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких, осложнённых вторичным иммунодефицитом» [23], вклад автора – 65%. Диссертантом самостоятельно написана статья [7], вклад автора 100%. В совместной публикации с Серegiной В.А., Будрицким А.М., Гапанович С.Е., Кучко И.В.,

Романовским Р.В., Загорец Т.М. [1] вклад автора – 40%. В совместной публикации с Серegiной В.А., Будрицким А.М. [2, 12, 18] вклад автора – 45%. В совместной публикации с Будрицким А.М. [4, 6, 8, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22] вклад автора – 90%. В совместной публикации с Будрицким А.М., Сухановым Д.С. [3, 5] вклад автора – 90%. В совместной публикации с Будрицким А.М., Романовским Р.В., Серegiной В.А. [9, 13] вклад автора – 45%. В совместной публикации с Будрицким А.М., Романовским Р.В., Серegiной В.А., Кучко И.В., Ивановой А.Ю., Гасановой К.П., Канцедаль О.А. [10] вклад автора – 50%. В совместной публикации с Будрицким А.М., Романовским Р.В., Серegiной В.А., Кучко И.В., Авласенко Е.К. [11] вклад автора составил 45%.

Апробация результатов диссертации и информация об использовании её результатов. Результаты исследования и основные положения диссертации доложены и обсуждены на:

-1-м Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в РФ», Санкт-Петербург, 18-20 октября 2012;

-XII Международной научно-практической конференции «Студенческая медицинская наука XXI века» 1–2 ноября 2012, Витебск, УО «ВГМУ»;

-областной конференции «Эпидемиология и диагностика туберкулёза в современных условиях» 10.12.2012, Витебск, УО «ВГМУ»;

-68-й научной сессии сотрудников университета «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» 31 января-1 февраля 2013 года, Витебск, УО «ВГМУ»;

-областной конференции с международным участием «Современные методы диагностики и лечения туберкулёза» 12.03.2012, учебный центр УЗ «ВОКПТД», Витебск;

-XIII Международной научно-практической конференции «Студенческая медицинская наука XXI века» 14–15 ноября 2013 года, Витебск, УО «ВГМУ»;

-2-м Конгрессе национальной ассоциации фтизиатров «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в РФ», Санкт-Петербург, 28-30 ноября 2013 года;

-Международная научно-практическая конференция «Внедрение новых подходов в борьбе с М/ШЛУ туберкулёзом», 13-14 ноября 2014 года, Минск;

-3-м Конгрессе национальной ассоциации фтизиатров «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в РФ», Санкт-Петербург, 27-29 ноября 2014 года;

-70-я научная сессия университета «Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации», 28-29 января 2015, Витебск, УО «ВГМУ».

Опубликование результатов диссертации. По материалам диссертации опубликовано 23 печатные работы. В изданиях, включенных в «Перечень науч-

ных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований» опубликованы 8 статей: 1 статья - в журнале «Антибиотики и химиотерапия», 1 статья – в журнале «Клиническая инфектология и паразитология», 1 статья – в журнале «Экспериментальная и клиническая фармакология», 1 статья в журнале «Имунопатология, аллергология, инфектология», 4 статьи в журнале «Вестник ВГМУ» (объем в авторских листах – 5,3). Имеются 9 статей и 5 тезисов докладов научных съездов, конференций в сборниках научных трудов (объем в авторских листах – 2,3). Разработана 1 инструкция по применению (объем в авторских листах – 0,2). Результаты исследования внедрены в работу лечебно-профилактических учреждений (6 актов внедрения) и в учебный процесс (1 акт внедрения).

Структура и объем диссертации. Диссертация написана на русском языке. Состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материалов и методов исследования, трёх глав собственных исследований, заключения, списка использованных источников, списка публикаций автора и приложений. Объем диссертации в страницах – 145. Работа иллюстрирована 25 таблицами, 29 рисунками, имеет 8 приложений. Список использованных библиографических источников - 238, из которых 168 - авторов из Беларуси и стран СНГ и 70 - иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Обследовано 107 человек. Из них: 78 впервые выявленных пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких (РФТЛ) (с инфильтративным и диссеминированным туберкулёзом) в возрасте от 18 до 70 лет (рандомизация блочным методом), которые составили основную группу (ОГО). Площадь поражения лёгких более 2 сегментов во всех случаях. Контрольную группу (КГ), для оценки уровня внутрилабораторной нормы иммунологических показателей, составили 29 условно здоровых донора. С инфильтративным туберкулёзом лёгких (ИТ) было 67 пациентов, с диссеминированным туберкулёзом лёгких (ДТ) – 11 пациентов. С МЛУ-ТБ был 21 пациент, без множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулёза (МБТ) - 57 пациентов. Для прогноза течения туберкулёза выделены группы: с положительной рентгенологической динамикой (РД) – 43 пациента, без положительной РД – 8 пациентов; группа 1 (Г1) (45 пациентов) – абациллированы в процессе лечения, вторая группа (Г2) - пациенты у которых бактериовыделение сохранялось (4 пациента). Разработана схема комплексной терапии пациентов с РФТЛ. Меглумина акридонат назначается внутрь, один раз в день, в дозе 600 мг 3 раза в неделю (через 1 день) в течение 3 месяцев с начала лечения туберкулёза. Лечение проводится на фоне этиотропной терапии туберкулёза необходимыми противотуберкулёзными лекарственными средствами (ПТЛС) согласно приказу МЗ РБ № 839 от 28.08.2012. Для оценки эффективности комплексной терапии па-

циентов сформированы две группы: основная группа (ОГ) - 39 человек (получали комплексное лечение); группа сравнения (ГС) - 39 человек (получали стандартную терапию). Критерии включения пациентов в исследование: впервые выявленный туберкулез органов дыхания (ИТ, ДТ), возраст от 18 до 70 лет, отсутствие ВИЧ-инфекции, площадь поражения легких более 2 сегментов. Критерии исключения: ВИЧ-инфицирование; наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний, вследствие которых ожидаемая продолжительность жизни пациента составляет менее 12 месяцев. Критерии выбытия из исследования: нарушение пациентом времени прохождения контрольных точек обследования; отказ от дальнейшего участия в исследовании; индивидуальная непереносимость компонентов лекарственных средств, использованных для лечения пациентов; иные причины, зависящие и независящие от пациента. КГ составили условно здоровые доноры в возрасте 18-50 лет с отсутствием туберкулёза, хронических болезней в анамнезе, с отсутствием простудных заболеваний в течение последнего месяца. Пациенты ОГ и КГ статистически значимо не отличались по полу и возрасту ($p > 0,05$). Полость распада при рентгенологическом исследовании при поступлении была у 59 из 78 (75,6%) пациентов. Бактериовыделение зарегистрировано у 76 из 78 пациентов. Согласно приказу МЗ РБ № 839 от 28.08.2012 пациентам проводилось клинико-anamnestическое обследование, лабораторные методы (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови); рентгенологические методы; исследование мокроты на БК и тест на лекарственную чувствительность МБТ (микроскопия, посев). Определение ИФН- γ в сыворотке крови проводилось набором реагентов фирмы Вектор Бест (Новосибирск, Россия) методом ИФА при поступлении и, далее, 1 раз в месяц в течение 3-х месяцев. Определение циркулирующих в крови моноцитов, несущих рецепторы ИФН- γ , проводилось с использованием трёхкомпонентной тест системы «Инвитроген» (США) (CD45CD14CD119) методом проточной цитометрии при поступлении и, далее, 1 раз в месяц в течение 3-х месяцев. Интерферономоноцитарный индекс (ИМИ) (фг/1 клетку) рассчитан как соотношение концентрации ИФН- γ в сыворотке крови (пг/мл) к абсолютному количеству моноцитов CD45CD14CD119 (в 1 мкл).

Результаты исследования обработаны при помощи пакетов «Statistica v.10.1.», «EXCEL» и программы AtteStat v12.0.5. При нормальном типе распределения (по критерию Колмогорова-Смирнова) оценивали среднее значение (M), стандартное отклонение (m) и стандартную ошибку среднего (SEM). При распределении отличном от нормального изучали Медиану, 1 и 3 квартили, а данные записывали в виде «Медиана (25%; 75%)». Корреляционную зависимость оценивали при помощи ранговой корреляции Спирмена (r). Для прогнозирования оптимального значения показателя в зависимости от наличия признака использовали ROC-анализ. Для оценки результатов применяли t критерий Стьюдента (при нормальном распределении), критерий Манна-Уитни (распределение отлично от

нормального). Для оценки различий в процессе лечения в одной и той же группе использовали критерий Вилкоксона. Качественные показатели сравнивали при помощи Хи-квадрата (χ^2). При сравнении малых групп использовали поправку Бонферони. Результаты оценивались как статистически значимые при ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинико-иммунологическая характеристика впервые выявленных пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких.

Среди впервые выявленных пациентов с РФТЛ 26,9% (21 из 78) имели первичный МЛУ-ТБ. У пациентов с ДТ, по сравнению с распространённым ИТ, статистически значимо чаще зарегистрированы: одышка (у 8 из 11 (72,7%) при ДТ и у 17 из 67 (25,4%) при ИТ ($p=0,005$)), повышение температуры тела (у 8 из 11 (72,7%) при ДТ и у 22 из 67 (32,8%) при ИТ ($p=0,018$)), сухие и влажные хрипы в лёгких (у 10 из 11 (90,9%) при ДТ и у 42 из 67 (62,7%) при ИТ ($p=0,047$)). Наличие полости распада в лёгких было у 100% пациентов с ДТ и у 48 из 67 (71,6%) пациентов с ИТ ($p=0,034$). У пациентов с РФТЛ клинические симптомы статистически значимо не зависели от наличия МЛУ МБТ. Основные показатели ОАК пациентов с распространённым ИТ и ДТ статистически значимо не отличались. При МЛУ-ТБ показатель СОЭ статистически значимо выше, чем у пациентов без МЛУ ($p=0,005$) (с МЛУ-ТБ - 40 (15; 53) мм/ч, без МЛУ - 11 (5; 29) мм/ч).

У пациентов с РФТЛ количество моноцитов CD45⁺CD14⁺CD119⁺ составило 4,29 (0,91; 21,31)/мкл, что в 3,3 раз больше, чем у здоровых лиц (1,31 (0,24; 1,99)/мкл), ($p=0,025$). Количество моноцитов с фенотипом CD45⁺CD14⁺CD119⁺ у пациентов ОГО составило 4,29 (0,86; 17,3)/мкл, в КГ - 0,87 (0,24; 1,90)/мкл, ($p=0,015$). Установлено, что количество моноцитов с фенотипом CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺ у пациентов с ДТ (0 (0; 13,02)/мкл), статистически значимо больше, чем у пациентов с ИТ (0 (0; 0)/мкл), ($p=0,045$). У пациентов с МЛУ-ТБ статистически значимо больше количество моноцитов с фенотипом CD45⁺CD14⁺CD119⁺⁺ (0 (0; 1,07)/мкл), по сравнению с пациентами без МЛУ (0 (0; 0)/мкл, $p=0,014$), и по сравнению с КГ (0 (0; 0)/мкл, $p=0,037$). Таким образом, у пациентов с МЛУ-ТБ имеет место выраженный дефицит в системе ИФН- γ .

Концентрация ИФН- γ в сыворотке крови пациентов с РФТЛ (3,48 (0,83; 8,18) пг/мл) статистически значимо больше, чем в КГ (0,39 (0; 1,09) пг/мл), ($p=0,0002$). Концентрация ИФН- γ в сыворотке крови статистически достоверно не отличалась у пациентов с распространённым ИТ (3,48 (0,83; 8,18) пг/мл) и ДТ (3,55 (0,67; 9,4) пг/мл, $p=0,8$). При МЛУ-ТБ концентрация ИФН- γ достигала более высоких значений (3,48 (0,38; 11,96) пг/мл), чем у пациентов без МЛУ (3,57 (0,9; 5,99) пг/мл), $p=0,63$. У здоровых лиц установлена прямая сильная корреляционная связь между концентрацией ИФН- γ в сыворотке крови и количеством моноцитов с фенотипом CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺ ($r=0,71$, $p<0,05$). У пациентов с РФТЛ данная

связь - умеренная обратная ($r=-0,335$, $p<0,05$), что указывает на нарушение функциональной активности рецептора ИФН- γ (рисунок 1).

Корреляция между концентрацией ИФН-гамма в сыворотке крови и моноцитами с фенотипом $CD45^+CD14^{++}CD119^+$

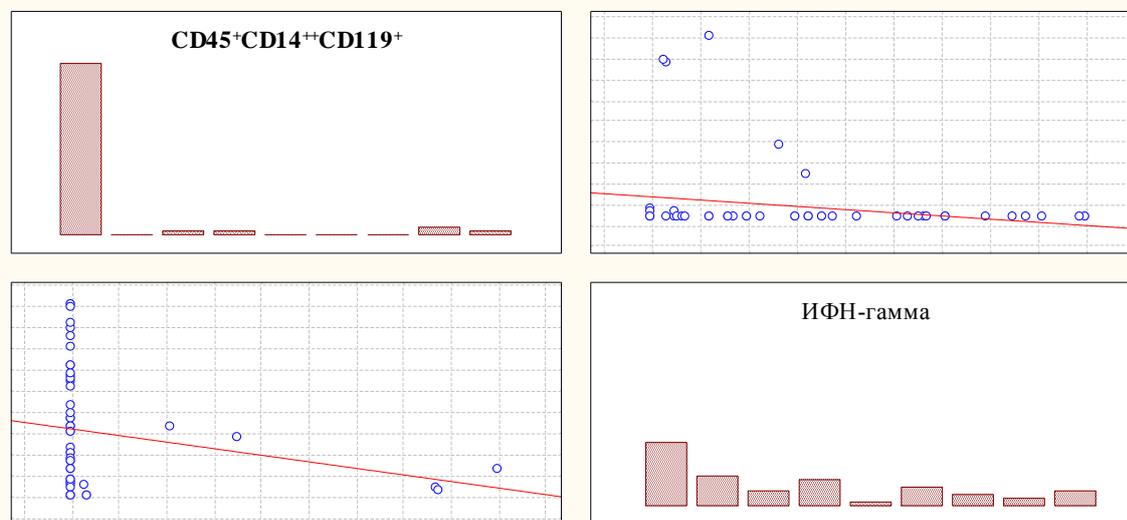


Рисунок 1. – Оценка корреляционной связи между концентрацией ИФН- γ в сыворотке крови и количеством моноцитов с фенотипом $CD45^+CD14^{++}CD119^+$ у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких

Количество моноцитов, несущих рецепторы ИФН- γ , влияет на исход специфического туберкулёзного процесса. У пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких без положительной РД в ходе лечения, количество моноцитов $CD45^+CD14^{++}CD119^+$ при поступлении было 17,2 (5,9; 69,8)/мкл, что в 5,5 раз больше, чем у пациентов с положительной РД (3,1 (0,6; 19,9)/мкл), ($p<0,05$). Проведенный ROC-анализ позволил выявить «оптимальную точку разделения», которая даёт возможность определить максимальное значение чувствительности и специфичности. При количестве моноцитов $CD45^+CD14^{++}CD119^+$ при поступлении меньше или равным 3,09 в 1 мкл (оптимальный порог) у пациентов отмечается положительная РД (чувствительность 51,2%, специфичность 100%). Площадь под кривой (AUC) 0,744 (95% ДИ 0,58...0,91), $p=0,04$. При количестве моноцитов $CD45^+CD14^{++}CD119^+$ при поступлении больше либо равному оптимальному порогу 3,42 в 1 мкл у пациентов отмечается неблагоприятная РД (чувствительность 51,2%, специфичность 100%), AUC 0,744 (95% ДИ 0,54...0,95), $p=0,05$. У пациентов с отсутствием РД были моноциты с фенотипом $CD45^+CD14^+CD119^{++}$ (0 (0; 0,7)/мкл), в отличие от пациентов с положительной РД (0 (0; 0)/мкл), и, так же как у пациентов с положительной РД, отсутствовали моноциты с фенотипами $CD45^+CD14^{++}CD119^+$ и $CD45^+CD14^{++}CD119^{++}$. У пациентов с отрицательной РД были моноциты с фенотипами $CD45^+CD14^+CD119^{++}$ (0,74 (0; 1,1)/мкл), $CD45^+CD14^{++}CD119^+$ (0 (0; 0,44)/мкл), $CD45^+CD14^{++}CD119^{++}$ (0 (0; 0,43)/мкл).

Число моноцитов CD45CD14CD119 у пациентов с положительной РД увеличивается в первые два месяца лечения (через 1 месяц в 1,7 раз (5,2 (0,7; 15,6)/мкл ($p>0,05$)), через 2 месяца в 3,9 раз по сравнению с исходными данными (12 (2; 22,9)/мкл ($p=0,05$ в сравнении с данными через 1 месяц)), а к 3 месяцу лечения - уменьшается (4,8 (2; 16,8)/мкл). У пациентов без положительной РД количество моноцитов CD45CD14CD119 в ходе лечения снижается ($p>0,05$) (при поступлении - 17,2 (5,9; 69,8)/мкл, через 1 месяц - 2,4 (0,2; 7,8)/мкл, через 2 месяца - 7,3 (6,9; 8,2)/мкл). У пациентов с положительной РД концентрация ИФН- γ через 3 месяца лечения статистически значимо увеличивается по сравнению со 2 месяцем ($p=0,03$), (поступление - 3 (0,8; 8,2) пг/мл, через 1 месяц - 2,3 (0,6; 5) пг/мл, через 2 месяца - 3,8 (0,9; 6,2) пг/мл, через 3 месяца - 2,7 (0,8; 8,5) пг/мл). У пациентов без положительной РД в процессе лечения концентрация ИФН- γ статистически значимо не менялась ($p>0,05$) (при поступлении - 4,8 (1,3; 7,3) пг/мл, через 1 месяц - 7,4 (1,7; 13,9) пг/мл, через 2 месяца - 8 (0,06; 10) пг/мл).

У пациентов, абациллированных в процессе лечения (Г1), количество моноцитов с рецепторами к ИФН- γ при поступлении было меньше, чем у пациентов с сохраняющимся бактериовыделением (Г2), ($p<0,05$). Моноциты с фенотипами CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺⁺ и CD45⁺CD14⁺CD119⁺⁺ имелись только у пациентов Г2, (таблица 1).

Таблица 1. - Количество моноцитов, несущих рецепторы ИФН- γ , при поступлении у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких (по критерию «прекращение бактериовыделения»)

Моноциты, несущие рецепторы ИФН- γ	Г1, (n=45) Me (25%; 75%)	Г2, (n =4) Me (25%; 75%)
CD45CD14CD119 в 1 мкл	3,4 (0,9; 14,7)*	81,2 (47,3; 120,5)*
CD45 ⁺ CD14 ⁺ CD119 ⁺ в 1 мкл	3,4 (0,6; 10,7)*	80,4 (46,6; 115,5)*
CD45 ⁺ CD14 ⁺ CD119 ⁺⁺ в 1 мкл	0 (0; 0)	0,5 (0; 5,6)
CD45 ⁺ CD14 ⁺⁺ CD119 ⁺ в 1 мкл	0 (0; 0)	0 (0; 0)
CD45 ⁺ CD14 ⁺⁺ CD119 ⁺⁺ в 1 мкл	0 (0; 0)**	0 (0; 0,2)**

Примечание - Статистически достоверные отличия: * - $p<0,05$; ** - $p<0,005$

ROC-анализ показал, что при количестве моноцитов CD45CD14CD119 при поступлении меньше или равным 14,68 в 1 мкл (оптимальный порог) у пациентов отмечалось прекращение бактериовыделения (чувствительность 75,55%, специфичность 100%), AUC 0,906 (95% ДИ 0,79...1,01), $p=0,006$. При количестве моноцитов CD45CD14CD119 при поступлении больше или равным 16,45 в 1 мкл (оптимальный порог) у пациентов сохранялось бактериовыделение (чувствительность 100%, специфичность 75,55%), AUC 0,906 (95% ДИ 0,704...1,106), $p=0,014$. У пациентов Г1 в процессе лечения увеличивается количество моноцитов CD45CD14CD119 (при поступлении 3,4 (0,9; 14,7)/мкл, через 1 месяц - 4,4 (0,6;

12,7)/мкл, через 2 месяца – 10 (2; 18)/мкл), а через 3 месяца их количество снижается 5,5 (2,3; 16,8)/мкл). В Г1 концентрация ИФН- γ в сыворотке крови в процессе лечения статистически значимо увеличивается (при поступлении - 4,1 (0,8; 8,5) пг/мл, через 1 месяц - 2,3 (0,6; 5,5) пг/мл, через 2 месяца – 3,8 (0,6; 6,2) пг/мл, через 3 месяца - 3,2 (0,8; 8,5) пг/мл (по сравнению с данными через 1 месяц лечения $p=0,04$)). У пациентов Г2 отмечено резкое уменьшение количества моноцитов CD45CD14CD119 в динамике (при поступлении - 81,2 (47,3; 120,5)/мкл, через 1 месяц - 3,3 (0,4; 6,2)/мкл, через 2 месяца – 10,2 (6,9; 13,5)/мкл, через 3 месяца – 1,7 (1,3; 2)/мкл) при увеличении (статистически не значимой) концентрации ИФН- γ в сыворотке крови (при поступлении - 3,2 (0,9; 5,2) пг/мл, через 1 месяц – 4,8 (3,3; 6,2) пг/мл, через 2 месяца – 5,7 (1,3; 10) пг/мл, через 3 месяца - 2,7 (1,8; 3,1) пг/мл).

Применение меглума акридоацетата в таблетках в комплексной терапии пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких.

В ОГ с ИТ было 32, а с ДТ - 7 пациентов. В ГС с ИТ было 34, а с ДТ - 5 пациентов. В мокроте выявлены МБТ у 38 пациентов ОГ и у 38 в ГС. Чувствительность МБТ к ПТЛС сохранена у 30,7% пациентов ОГ, и у 38,4% пациентов ГС. Наличие монорезистентности или полирезистентности МБТ к ПТЛС выявлено у 46,2% пациентов в ОГ и у 30,8% пациентов в ГС. МЛУ МБТ была у 23,1% пациентов ОГ и у 30,8% пациентов ГС. У пациентов с РФТЛ применение в комплексной терапии меглума акридоацетата по предложенной нами схеме способствовало более раннему исчезновению симптомов интоксикации (через 1 месяц у 81% пациентов в ОГ, и у 66,7% пациентов в ГС ($\chi^2=5,09$, $p=0,024$)), нормализации температуры тела (через 7 дней у 57,9% в ОГ и у 27,3% в ГС ($\chi^2=19,66$, $p=0,0001$)). По результатам посевов МБТ не обнаружены через 1 месяц в ОГ – у 55,3% и у 44,7% в ГС ($\chi^2=2$, $p=0,16$); через 2 месяца – у 73,7% в ОГ и у 68,4% в ГС ($\chi^2=0,87$, $p=0,35$); через 3 месяца – у 81,6% в ОГ и у 71,1% в ГС ($\chi^2=3,37$, $p=0,06$); после 3 месяцев лечения – у 94,7% в ОГ и 86,8% в ГС ($\chi^2=3,91$, $p=0,048$).

Положительная РД в ОГ зарегистрирована через 2 (2; 3) месяца лечения, а в ГС - через 3 (2; 4) месяца ($p=0,0003$). Полость распада закрылась у 62,1% пациентов ОГ, и у 40% пациентов ГС ($\chi^2=9,68$, $p=0,002$). Время закрытия полости распада составило 2,75 (2; 4) месяца в ОГ, и 3,75 (3; 4) месяца в ГС ($p<0,05$). При поступлении количество лейкоцитов у пациентов ОГ составило $8,2 (7,1; 9,9) \times 10^9/\text{л}$, в ГС - $8,8 (5,8; 11,2) \times 10^9/\text{л}$. Нормализация количества лейкоцитов через 3 месяца лечения установлена только в ОГ (в ОГ $6,6 (5,5; 8) \times 10^9/\text{л}$, в ГС $7,5 (6; 9,6) \times 10^9/\text{л}$). СОЭ в ОГ при поступлении 27 (5; 46) мм/ч, через 1 месяц лечения 21 (8; 34) мм/ч, через 2 месяца лечения - 20 (7; 38) мм/ч; через 3 месяца лечения – 15 (8; 29) мм/ч. У пациентов ОГ статистически значимое снижение СОЭ отмечено к 3-му месяцу лечения ($p=0,03$). СОЭ у пациентов ГС при поступлении 13 (8; 40) мм/ч, через 1 месяц лечения 16 (6; 26) мм/ч, через 2 месяца лечения - 16 (2; 31) мм/ч; через 3

месяца лечения – 13 (5; 31) мм/ч. У пациентов ГС статистически значимо показатель СОЭ в процессе лечения не менялся ($p > 0,05$). У пациентов ОГ АЛАТ в сыворотке крови статистически значимо ниже (в 1,7 раз), чем у пациентов ГС через 2 месяца лечения ($p = 0,024$). АЛАТ повышена при поступлении у 15,4% пациентов в ОГ и у 17,9% в ГС ($p > 0,05$), через 3 месяца у 20,5% в ОГ и у 43,6% в ГС ($\chi^2 = 11,12$, $p = 0,001$). АСАТ повышена при поступлении у 35,9% пациентов в ОГ и у 33,3% в ГС ($p > 0,05$), через 3 месяца у 23,1% в ОГ и у 46,2% в ГС ($\chi^2 = 10,64$, $p = 0,001$). Количество пациентов ОГ с повышенным уровнем АСАТ через 3 месяца лечения в 1,7 раз меньше, чем в ГС.

Влияние комплексной терапии с применением меглума акридонацетата на показатели системы интерферона.

Количество моноцитов CD45⁺CD14⁺CD119⁺ у пациентов ОГ при поступлении было 4,1 (1,1; 21,3)/мкл, через 1 месяц - 5,6 (2,5; 15,6)/мкл, через 2 месяца - 13,4 (3,2; 20,4)/мкл, через 3 месяца - 2,9 (1,7; 4,8)/мкл; в ГС - при поступлении 4,3 (0,9; 19,9)/мкл, через 1 месяц - 2,4 (0,3; 11,2)/мкл, через 2 месяца - 7,1 (1,9; 16,2)/мкл, через 3 месяца - 11,7 (4,3; 24,9)/мкл. Количество моноцитов не отличалось от показателей в КГ через 3 месяца лечения только у пациентов ОГ ($p = 0,07$). В ОГ количество моноцитов фенотипа CD45⁺CD14⁺CD119⁺ при поступлении было 3,8 (0,9; 21,3)/мкл, через 1 месяц - 5,5 (2,5; 14,1)/мкл, через 2 месяца - 13 (2,9; 20,3)/мкл, через 3 месяца - 2,9 (1,7; 4,8)/мкл. В ГС количество моноцитов фенотипа CD45⁺CD14⁺CD119⁺ при поступлении было 4,3 (0,9; 17)/мкл, через 1 месяц - 2,4 (0,3; 11,2)/мкл, через 2 месяца - 6,8 (1,9; 14,8)/мкл, через 3 месяца - 11,7 (4,3; 23,9)/мкл. К 3-му месяцу лечения количество моноцитов фенотипа CD45⁺CD14⁺CD119⁺ в ОГ уменьшается ($p = 0,028$), а в ГС увеличивается ($p = 0,027$). Количество моноцитов с фенотипом CD45⁺CD14⁺CD119⁺⁺ у пациентов ОГ составило при поступлении, через 1, 2, 3 месяца - 0 (0; 0)/мкл. В ГС количество моноцитов фенотипа CD45⁺CD14⁺CD119⁺⁺ - при поступлении 0 (0; 0,5)/мкл, через 1 месяц - 0 (0; 0)/мкл, через 2 месяца - 0 (0; 1,4)/мкл, через 3 месяца - 0 (0; 0)/мкл. У пациентов ГС через 2 месяца лечения увеличивается количество моноцитов с фенотипом CD45⁺CD14⁺CD119⁺⁺ и превышает показатели в ОГ ($p = 0,029$). У пациентов ОГ количество моноцитов фенотипа CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺ в процессе лечения уменьшается ($p < 0,05$) (при поступлении 0 (0; 0,8)/мкл, через 1 месяц - 0 (0; 0)/мкл, через 2 месяца - 0 (0; 0,2)/мкл, через 3 месяца - 0 (0; 0)/мкл). В ГС количество моноцитов фенотипа CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺ при поступлении и в процессе наблюдения - 0 (0; 0)/мкл.

У пациентов ОГ концентрация ИФН- γ при поступлении - 0,8 (0; 2,4) пг/мл, через 1 месяц - 1 (0; 4,2) пг/мл, через 2 месяца - 2,2 (0,3; 5) пг/мл, через 3 месяца - 3,2 (0,8; 9,9) пг/мл. У пациентов ГС концентрация ИФН- γ при поступлении - 5,8 (3,5; 9,4) пг/мл, через 1 месяц - 3,5 (2; 7) пг/мл, через 2 месяца - 5,08 (1,97; 8,79) пг/мл, через 3 месяца - 2,73 (0,75; 7,42) пг/мл. Рост концентрации ИФН- γ в сыво-

ротке крови в процессе лечения статистически значим только у пациентов, получающих комплексную терапию ($p=0,005$).

У пациентов ОГ ИМИ при поступлении был 0 (0,06; 0,26) фг/1 клетку, а через 3 месяца – 1,3 (0,22; 2,03) фг/1 клетку. У пациентов ГС ИМИ при поступлении был 0,81 (0,14; 8,89) фг/1 клетку, через 3 месяца - 0,22 (0,11; 0,54) фг/1 клетку. У пациентов ОГ отмечается статистически значимый рост ИМИ через 3 месяца лечения ($p=0,005$), что указывает на увеличение продукции ИФН- γ моноцитом. У пациентов ГС, напротив, ИМИ к трём месяцам лечения статистически значимо снижается ($p=0,004$), что указывает на истощение системы ИФН- γ через 3 месяца стандартной химиотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

«Основные научные результаты диссертации»

1. У пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких количество моноцитов, несущих рецепторы ИФН- γ (CD45CD14CD119), статистически значимо больше, чем у здоровых доноров ($p<0,05$). Концентрация ИФН- γ в сыворотке крови пациентов с распространёнными формами туберкулёза статистически значимо больше, чем у здоровых лиц ($p<0,001$). [4, 5, 6, 7, 14, 15, 19, 20, 21, 22]. У здоровых лиц имеет место прямая сильная корреляционная связь концентрации ИФН- γ в сыворотке крови и количества моноцитов с фенотипом CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺ ($r = 0,71$, $p<0,05$). У пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких данная связь - слабая обратная ($r = -0,335$, $p<0,05$), что указывает на нарушение функциональной активности рецептора ИФН- γ [4, 21].

2. У пациентов с МЛУ-ТБ статистически значимо больше количество моноцитов с фенотипом CD45⁺CD14⁺CD119⁺⁺, по сравнению с пациентами без МЛУ ($p<0,05$), и по сравнению со здоровыми лицами ($p<0,05$). У пациентов с диссеминированным туберкулёзом лёгких количество моноцитов с фенотипом CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺ ($p<0,05$) статистически значимо больше, чем у пациентов с инфильтративным туберкулёзом. Концентрация ИФН- γ в сыворотке крови статистически достоверно не отличалась у пациентов с распространённым инфильтративным и диссеминированным туберкулёзом лёгких и не зависела от наличия МЛУ МБТ, хотя у пациентов с МЛУ-ТБ концентрация ИФН- γ достигала более высоких значений (75%-5,99 пг/мл – без МЛУ МБТ и 11,96 пг/мл при МЛУ-ТБ, $p=0,63$) [4, 5, 14, 15, 19, 20, 21].

3. Количество моноцитов, несущих рецепторы ИФН- γ (CD45CD14CD119), влияет на исход специфического туберкулёзного процесса. Так как при количестве моноцитов CD45CD14CD119 при поступлении меньше или равным 3,09 в 1 мкл (оптимальный порог) у пациентов отмечается положительная рентгенологическая динамика, а при количестве больше либо равному оптимальному порогу 3,42 в 1 мкл у пациентов отмечается неблагоприятная рентгенологическая динамика. При количестве моноцитов CD45CD14CD119 при по-

ступлении меньше или равным 14,68 в 1 мкл (оптимальный порог) у пациентов отмечалось прекращение бактериовыделения, а при количестве больше или равным 16,45 в 1 мкл (оптимальный порог) у пациентов сохранялось бактериовыделение. Наличие моноцитов с фенотипами CD45⁺CD14⁺CD119⁺⁺ и CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺⁺ при поступлении формируют неблагоприятное течение туберкулёза и имеются преимущественно у пациентов с МЛУ-ТБ [5, 16, 22]. При благоприятном течении специфического туберкулёзного процесса происходит увеличение количества моноцитов, несущих рецепторы ИФН- γ , и концентрации ИФН- γ в сыворотке крови в динамике ($p < 0,05$) [3, 5, 6, 7, 16, 17, 22]. Начало нормализации клинико-рентгенологических проявлений характеризуется снижением количества моноцитов с рецепторами к ИФН- γ при увеличении концентрации ИФН- γ в сыворотке крови ($p < 0,05$) [3, 5, 6, 7, 16, 21, 22].

4. Разработанный новый метод комплексной терапии впервые выявленных взрослых пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких позволил повысить эффективность лечения, снизить частоту побочных эффектов (поражение печени) от приёма противотуберкулёзных лекарственных средств. У пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких применение в комплексной терапии меглума акридонацетата по предложенной нами схеме способствовало: более раннему исчезновению симптомов заболевания (интоксикации ($p < 0,05$), нормализация температуры тела ($p < 0,0001$)). Нормализация количества лейкоцитов ($p = 0,13$) и снижение СОЭ ($p < 0,05$) отмечено только у пациентов основной группы к 3 месяцам лечения. На фоне комплексной терапии отмечено более раннее прекращение бактериовыделения (через 1 месяц лечения количество пациентов без бактериовыделения на 10,6% больше, чем в группе, получающей только стандартную химиотерапию). Положительная рентгенологическая динамика у пациентов основной группы наблюдалась через 2 (2; 3) месяца от начала лечения, что статистически значимо раньше ($p = 0,0003$), чем в группе сравнения - через 3 (2; 4) месяца. Время закрытия полости распада составило 2,75 (2; 4) месяца у пациентов основной группы, и 3,75 (3; 4) месяца в группе сравнения ($p < 0,05$) [2, 3, 6, 12, 13, 18, 22]. Применение комплексной терапии у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких снижает частоту побочных эффектов (поражение печени) от приёма ПТЛС. Количество пациентов с увеличением АЛАТ и АСАТ в процессе лечения статистически значимо меньше в группе пациентов, получающих комплексную терапию (АЛАТ в 1,7 раз ниже через 2 месяца лечения, $p = 0,024$; количество пациентов с повышенным уровнем АСАТ через 3 месяца лечения в 1,7 раз меньше ($\chi^2 = 10,64$, $p = 0,001$)) [3].

5. Нормализация количества моноцитов, несущих рецепторы ИФН- γ , через 3 месяца лечения отмечалась только у пациентов, получающих комплексную терапию с использованием меглума акридонацетата (не отличается от здоровых лиц, $p = 0,07$). В период клинических проявлений болезни у пациентов ОГ количе-

ство моноцитов с рецепторами к ИФН- γ увеличивается ($p=0,028$). У пациентов, получающих только стандартную химиотерапию через 1 месяц лечения отмечалось снижение количества моноцитов, несущих рецепторы ИФН- γ , что при наличии клинических симптомов болезни на данном этапе неблагоприятно (по сравнению со здоровыми донорами $p>0,05$), а статистически значимое увеличение их количества происходит только к третьему месяцу лечения ($p=0,05$) [3, 6, 7, 17, 20]. У пациентов, получающих только стандартную химиотерапию, через два месяца лечения увеличивается количество моноцитов с фенотипом $CD45^+CD14^+CD119^{++}$ и их количество становится статистически значимо больше, чем у пациентов основной группы ($p=0,029$), что неблагоприятно. На фоне комплексной терапии у пациентов уменьшается количество моноцитов фенотипа $CD45^+CD14^{++}CD119^+$ ($p<0,05$), что указывает на благоприятное течение туберкулёза [3, 6, 7]. Рост концентрации ИФН- γ в сыворотке крови и увеличение интерфероно-моноцитарного индекса в процессе лечения статистически значим только у пациентов, получающих комплексную терапию ($p=0,005$) [3, 6, 7, 17].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Для повышения клинической эффективности терапии пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких разработана и утверждена в МЗ РБ инструкция по применению (№ 037-0514 от 17.10. 2014) «Метод комплексной терапии впервые выявленных взрослых пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких, осложнённых вторичным иммунодефицитом» [23]. Полученные результаты внедрены в практическое здравоохранение (6 актов внедрения) и в учебный процесс (1 акт внедрения).

2. Определение количества моноцитов с рецепторами к ИФН- γ может быть использовано как дополнительный критерий для прогнозирования течения туберкулёза (благоприятный исход при количестве до лечения $\leq 3,09$ /мкл, исход неблагоприятный при количестве $\geq 3,42$ /мкл). Наличие моноцитов с фенотипами $CD45^+CD14^+CD119^{++}$ и $CD45^+CD14^{++}CD119^{++}$ формируют неблагоприятное течение туберкулёза [5, 16, 22].

Список публикаций соискателя учёной степени

Рецензируемые журналы

1. Эпидемиологическая и клиническая характеристика рецидивов туберкулеза органов дыхания в Витебской области / В. А. Серегина, А. М. Будрицкий, С. Е. Гапанович, И. В. Кучко, Р. В. Романовский, Н. С. Правада, Т. М. Загорец // Вестн. ВГМУ. – 2010. – Т. 10, № 4. – С. 142–145.
2. 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.
3. Правада, Н. С. Комплексная терапия пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких с применением меглумина акридон-ацетата / Н. С. Правада, А. М. Будрицкий, Д. С. Суханов // Антибиотики и химиотерапия. – 2014. – Т. 59, № 5-6. – С. 15–19.
4. Правада, Н. С. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких / Н. С. Правада, А. М. Будрицкий // Вестн. ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 83–90.
5. Правада, Н. С. Влияние показателей системы γ -интерферона на клиническое течение и прогноз заболевания у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких / Н. С. Правада, А. М. Будрицкий, Д. С. Суханов // Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. – № 1 (12). – С. 20–34.
6. Правада, Н. С. Оценка показателей системы интерферона у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких, получающих комплексную терапию с циклофероном / Н. С. Правада, А. М. Будрицкий // Эксперим. и клин. фармакология. – 2015. – Т. 78, № 6. – С. 15–18.
7. Правада, Н. С. Иммунокорректирующий эффект меглумина акридон-ацетата на систему интерферона-гамма у больных туберкулезом легких. / Н. С. Правада // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – № 2. – С. 39–45.
8. Правада, Н. С. Комплексная терапия с применением иммуностимулирующих препаратов при туберкулёзе и система интерферона-гамма / Н. С. Правада, А. М. Будрицкий // Вестн. ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 5–14.

Статьи в сборниках конференций.

9. 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, 27–28 янв. 2011 г. – Витебск : ВГМУ, 2011. – С. 53–54.
10. Анализ чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам у детей и подростков на современном этапе / А. Ю. Ивано-

ва, К. П. Гасанова, О. А. Канцедал, А. М. Будрицкий, Н. С. Правада // 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.

11. Анализ лекарственной чувствительности у пациентов рецидивом туберкулеза легких в Витебской области / Е. К. Авласенко, А. А. Будрицкий, В. А. Серегина, И. В. Кучко, Р. В. Романовский, Н. С. Правада // Актуальные вопр. соврем. медицины и фармации : материалы 64 итог. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых ун-та, Витебск, 17–18 апр. 2012 г. – Витебск : ВГМУ, 2012. – С. 331–332.

12. Правада, Н. С. 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, 1–2 нояб. 2012 г. – Витебск : ВГМУ, 2012. – С. 151–152.

13. Динамика показателей периферической крови в процессе лечения пациентов туберкулезом легких на фоне применения циклоферона / В. А. Серегина, Н. С. Правада, А. М. Будрицкий, Р. В. Романовский // Достижения фундам., клин. медицины и фармации : материалы 68 научн. сессии сотрудников ун-та, Витебск, 31 янв.–1 февр. 2013 г. – Витебск : ВГМУ, 2013. – С. 84–86.

14. Правада, Н. С. Клинико-иммунологическое значение рецепторов к интерферону-гамма у пациентов с распространенными формами туберкулеза легких / Н. С. Правада, А. М. Будрицкий // Студенческая мед. наука XXI века : материалы XIII Междунар. научн.-практ. конф., Витебск, 14–15 нояб. 2013 г. – Витебск : ВГМУ, 2013. – С. 223–224.

15. Правада, Н. С. Уровень рецепторов к интерферону гамма на моноцитах у пациентов с распространенными формами туберкулеза легких / Н. С. Правада, А. М. Будрицкий // Актуальные вопр. инфекц. патологии : материалы 6 съезда инфекционистов Респ. Беларусь, Витебск, 29–30 мая 2014 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. М. Семенов (гл. ред.). – Витебск : ВГМУ, 2014. – С. 142–143.

16. Правада, Н. С. Прогнозирование течения и эффективности терапии пациентов с туберкулёзом лёгких на основе изучения показателей системы интерферона / Н. С. Правада, А. М. Будрицкий // Внедрение новых подходов в борьбе с М/ШЛУ туберкулёзом : сб. материалов Междунар. науч.-практ. конф., Минск, 13–14 нояб. 2014 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. – Минск, 2014. – С. 102–104.

17. Правада, Н. С. Влияние циклоферона на показатели системы интерферона у пациентов с туберкулёзом лёгких и множественной лекарственной устойчивостью / Н. С. Правада, А. М. Будрицкий // Достижения фундам., клин. медицины и фармации : материалы 70 науч. сессии сотрудников ун-та, Витебск, 28–29

янв. 2015 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. П. Дейкало [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2015. – С. 42–43.

Тезисы.

18. Правада, Н. С. Оценка эффективности применения препарата «циклоферон» в таблетках у пациентов туберкулезом легких / А. М. Будрицкий, Н. С. Правада, В. А. Серегина // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в РФ : тез. 1 Нац. ассоц. фтизиатров, Санкт-Петербург, 18–20 окт. 2012 г. – СПб., 2012. – С. 178–179.

19. Правада, Н. С. Значение рецепторов к интерферону гамма у пациентов с распространенными формами туберкулеза легких / Н. С. Правада, А. М. Будрицкий // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2013. – № 2. – С. 79–80.

20. Правада, Н. С. Влияние циклоферона на рецепторы к интерферону гамма у пациентов с распространенными формами туберкулеза легких / Н. С. Правада, А. М. Будрицкий // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в РФ : материалы 2 Нац. конгр. фтизиатров, Санкт-Петербург, 28–30 нояб. 2013 г. – СПб., 2013. – С. 274–275.

21. Правада, Н. С. Оценка показателей интерферонового статуса у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких / Н. С. Правада, А. М. Будрицкий // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в РФ : материалы 3 Нац. конгр. фтизиатров, Санкт-Петербург, 27–29 нояб. 2014 г. – СПб., 2014. – С. 68–69.

22. Правада, Н. С. Влияние показателей системы интерферона на течение и эффективность лечения распространённых формам туберкулёза лёгких / Н. С. Правада, А. М. Будрицкий // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2015. – № 2. – С. 82–83.

Инструкция по применению.

23. Метод комплексной терапии впервые выявленных взрослых пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких, осложнённых вторичным иммунодефицитом : инструкция по применению № 037-0514 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 17.10. 2014 / Н. С. Правада, А. М. Будрицкий, С. Б. Вольф, Д. С. Суханов, С. Н. Демидик. – Витебск, 2014. – 4 с.

РЭЗІЮМЭ**Правада Наталля Сяргееўна****Клініка-імуналагічнае абгрунтаванне комплекснай тэрапіі пацыентаў з распаўсюджанымі формамі туберкулёзу лёгкіх**

Ключавыя словы: сухоты, мікабактэрыі туберкулёзу (МБТ), манацыты, якія нясуць рэцэптары інтэрферону-гама, інтэрферон-гама (ІФН- γ), меглуміна акрыданацэтат, лячэнне.

Мэта даследавання: распрацаваць і апрабаваць метады імунакарыгіруючай тэрапіі пры дэфіцыце сістэмы інтэрферону-гама ў упершыню выяўленых пацыентаў з распаўсюджанымі сухотамі лёгкіх і ацаніць яго клінічнае значэнне.

Аб'ект даследавання: 78 пацыентаў з распаўсюджанымі сухотамі лёгкіх і 29 донараў.

Метады даследавання: клінічныя, імуналагічныя, рэнтгеналагічныя, бактэрыялагічныя, статыстычныя. Вызначэнне ІФН- γ праводзілася метадам ІФА, вызначэнне манацытаў з рэцэптарамі да ІФН- γ - метадам праточнай цытаметрыі (праточны цытаметр Cytomics FC 500).

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Вызначана колькасць манацытаў, якія нясуць рэцэптары да ІФН- γ , у пацыентаў з распаўсюджаным туберкулёзам лёгкіх у залежнасці ад клінічнай плыні захворвання і фенатыпу МБТ. На падставе атрыманых дадзеных вызначаны крытэрыі прагнозу плыні захворвання. Атрыманы новыя дадзеныя, якія паказваюць на парушэнне функцыянальнай актыўнасці рэцэптара ІФН- γ у пацыентаў з распаўсюджаным туберкулёзам лёгкіх. Распрацаваны новы метады комплекснай тэрапіі ўпершыню выяўленых пацыентаў з распаўсюджаным туберкулёзам лёгкіх з уключэннем меглуміна акрыданацэтата ў таблетках і даказана яго эфектыўнасць. Упершыню ацэнены ўплыў меглуміна акрыданацэтата на колькасць манацытаў розных фенатыпаў з рэцэптарамі да ІФН- γ у пацыентаў, хворых на сухоты лёгкіх.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: для ўкаранення ва ўстановах аховы здароўя, якія аказваюць дапамогу пацыентам, хворым на сухоты; ва ўстановах адукацыі, якія забяспечваюць атрыманне вышэйшай медыцынскай адукацыі і паслядыпломнай падрыхтоўкі спецыялістаў.

Вобласць ужывання: імуналогія, фтызіятрыя.

РЕЗЮМЕ**Правада Наталия Сергеевна****Клинико-иммунологическое обоснование комплексной терапии пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких**

Ключевые слова: туберкулёз, микобактерии туберкулёза (МБТ), моноциты, несущие рецепторы интерферона-гамма, интерферон-гамма (ИФН- γ), меглумина акридон-ацетат, лечение.

Цель исследования: разработать и апробировать метод иммунокорригирующей терапии при дефиците системы интерферона-гамма у впервые выявленных пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких и оценить его клиническое значение.

Объект исследования: 78 пациентов с распространённым туберкулёзом лёгких и 29 доноров.

Методы исследования: клинические, иммунологические, рентгенологические, бактериологические, статистические. Определение ИФН- γ проводилось методом ИФА, определение моноцитов с рецепторами к ИФН- γ - методом проточной цитометрии (проточный цитометр Cytomics FC 500).

Полученные результаты и их новизна. Определено количество моноцитов, несущих рецепторы к ИФН- γ , у пациентов с распространённым туберкулёзом лёгких в зависимости от клинического течения заболевания и фенотипа МБТ. На основании полученных данных определены критерии прогноза течения заболевания. Получены новые данные, указывающие на нарушение функциональной активности рецептора ИФН- γ у пациентов с распространённым туберкулёзом лёгких. Разработан новый метод комплексной терапии впервые выявленных пациентов с распространённым туберкулёзом лёгких с включением меглумина акридон-ацетата в таблетках и доказана его эффективность. Впервые оценено влияние меглумина акридон-ацетата на количество моноцитов разных фенотипов с рецепторами к ИФН- γ у пациентов с туберкулёзом лёгких.

Рекомендации по использованию: для внедрения в учреждениях здравоохранения, оказывающих помощь пациентам с туберкулёзом; в учреждениях образования, обеспечивающих получение высшего медицинского образования и последипломную подготовку специалистов.

Область применения: иммунология, фтизиатрия.

SUMMARY

Pravada Natalya Sergeevna

Clinical and immunological substantiation of combined therapy of patients with disseminated forms of pulmonary tuberculosis

Key words: tuberculosis, tuberculosis mycobacteria (MBT), monocytes which bear receptors to interferon-gamma, interferon-gamma (IFN- γ), meglumine acridonacetate, treatment.

Aim of study: to develop and test a method of immunotherapy at deficiency of interferon-gamma in newly diagnosed patients with common forms of pulmonary tuberculosis and to evaluate its clinical significance.

Object of research: 78 patients with disseminated pulmonary tuberculosis (experimental group) and 29 donors (control group).

Methods of study: clinical, immunological, radiological, bacteriological, statistical. Determination of IFN- γ was made by ELISA technique, determination of monocytes with IFN- γ receptors – by the method of flow cytometry (we used the flow cytometer Cytomics FC 500).

Results and their novelty: we have determined the quantity of monocytes bearing IFN- γ receptors in patients with disseminated pulmonary tuberculosis having different clinical course and MBT phenotypes. On the basis of these data we established the prognostic criteria for the disease course. We have got the new data indicating disturbances in the functional activity of IFN- γ receptors in patients with disseminated pulmonary tuberculosis. We developed the new method of combined therapy of primary patients with disseminated pulmonary tuberculosis including meglumine acridonacetate tablets which efficacy was concomitantly confirmed. We evaluated the impact of meglumine acridonacetate on the quantity of different phenotypes of monocytes with IFN- γ receptors in patients with pulmonary tuberculosis for the first time.

Recommendations for use: the results of this research may be introduced into the clinical practice of health service institutions providing medical assistance to the patients with tuberculosis. Also, one may use these results in educational institutions providing high medical education and postgraduate education of physicians.

Field of use: immunology, phthisiology.