

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»**

УДК 616.24-002.5-085.37:578.245.2(043.3)

**ДЕМИДИК  
Светлана Николаевна**

**ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ ИММУНОКОРРЕКЦИЯ  
ИНДУКТОРОМ ИНТЕРФЕРОНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ  
РАСПРОСТРАНЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ  
(клинико-экспериментальное исследование)**

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

Гродно 2015

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель:** **Вольф Сергей Борисович**, доктор медицинских наук, доцент, проректор по научной работе учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

**Официальные оппоненты:** **Позднякова Анастасия Семеновна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пульмонологии и фтизиатрии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»;

**Буйневич Ирина Викторовна**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

**Оппонирующая организация:** государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии».

Защита состоится 20 октября 2015 года в 12<sup>00</sup> на заседании совета по защите диссертаций К 03.17.01 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» по адресу: г. Гродно, ул. Горького, 80, телефон ученого секретаря (0152) 72 25 04, e-mail: mailbox@grsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «        » сентября 2015 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций  
кандидат медицинских наук, доцент

 — Т.А.Лашковская

## **ВВЕДЕНИЕ**

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

Актуальная проблема современной фтизиатрии – низкая эффективность лечения [Елькин А. В., 2005; Мишин В. Ю., 2010; Гуревич Г. Л., 2014]. Значительно снижает эффективность химиотерапии рост штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) с множественной и широкой лекарственной устойчивостью [Коровкин В. С., 2006; Скрыгина Е. М., 2009; Гельберг И. С., 2014; Гуревич Г. Л., 2014]. Течение и исход туберкулезной инфекции напрямую зависит от особенностей иммунного ответа [Кноринг Б. Е., 2001; Новицкий В. В., 2007; Ерохин В. В., 2008]. Иммунный дисбаланс выявляется у 98% пациентов, формируя клинико-морфологическую характеристику заболевания [Хонина Н. А., 2000; Стаханов В. А., 2000]. Контролируют инфекционный процесс иммунокомпетентные клетки и продуцируемые ими цитокины. При этом вирулентные штаммы МБТ способны прямо и/или опосредованно, через стимуляцию продукции цитокинов, подавлять функции Т-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток, усугубляя иммунную недостаточность, детерминируя развитие распространенных и остропротекающих форм заболевания.

Для повышения эффективности лечения необходим комплексный подход, включающий использование иммуномодулирующих препаратов в качестве патогенетических средств, перспективной группой которых являются индукторы интерферонов. В связи с этим актуальны разработка и обоснование (на основе данных экспериментального и клинического исследования) метода индивидуализированной иммунокоррекции индуктором интерферона с оценкой влияния комплексной терапии на течение туберкулеза и клиническую эффективность.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с научными программами (проектами), темами**

Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательских работ: «Разработка критериев оценки степени патофизиологических и патоморфологических нарушений при заболеваниях внутренних органов на основе анализа метаболитов белкового и аминокислотного обменов и создание новых методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации

больных», входящей в состав ГКПНИ «Современные технологии в медицине», № государственной регистрации 20065772, сроки выполнения – 01.01.2006–31.12.2010; «Влияние полихимиотерапии препаратами резерва больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза на показатели жизнедеятельности макроорганизма и разработка методов коррекции выявленных нарушений» (01.01.2010–31.12.2012); «Сбор и предоставление данных о побочных действиях, серьезных и непредвиденных реакциях препарата Циклоферон табл. № 50 у больных туберкулезом органов дыхания», № государственной регистрации 20120016 (01.08.2011–01.07.2012).

**Цель исследования** – на основе клинико-экспериментальных данных разработать метод индивидуализированной иммунокоррекции в составе комплексной терапии распространенных лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых форм туберкулеза.

**Задачи исследования:**

1. Оценить влияние распространенности туберкулезного процесса в легких и лекарственной устойчивости МБТ на показатели клеточного иммунитета, содержание цитокинов (IFN- $\gamma$  и IL-4) и типы адаптационных реакций организма.

2. Установить влияние меглюмина акридонацетата в двух терапевтических дозах (3,6 и 7,2 мг/кг) в условиях комплексной химиотерапии на течение экспериментального туберкулеза с разным спектром лекарственной устойчивости МБТ.

3. Провести сравнительный мониторинг иммунологических показателей у пациентов с распространенным туберкулезом легких на фоне химиотерапии с применением двух терапевтических доз меглюмина акридонацетата и в зависимости от исходного уровня сывороточного IFN- $\gamma$ .

4. Разработать дифференцированный метод применения меглюмина акридонацетата в комплексном лечении распространенного лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза легких, оценить его эффективность.

**Объект исследования.** В клиническую часть исследования были включены 353 пациента (31 – с ограниченными и 322 – с распространенными формами туберкулеза легких). Группу контроля составили практически здоровые лица (33 чел.). Объект экспериментальной части – 150 белых нелинейных мышей-самцов.

**Предмет исследования.** Результаты анамнестического, клинического, инструментального и бактериологического обследования пациентов с туберкулезом легких; показатели клеточного иммунитета, содержание IFN- $\gamma$  и IL-4, типы адаптационных реакций организма; патоморфологические препараты ткани легких (экспериментальных животных).

### **Научная новизна**

Впервые экспериментально доказана целесообразность включения меглюмина акридонацетата с целью повышения эффективности терапии лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Впервые экспериментально и клинически определена оптимальная доза меглюмина акридонацетата с целью коррекции иммунологических нарушений и адаптационных реакций организма на фоне химиотерапии распространенных форм лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Впервые установлено, что IFN- $\gamma$ -индуцирующая активность меглюмина акридонацетата зависит от исходного содержания IFN- $\gamma$  (до начала терапии) в крови пациентов с распространенными формами лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза легких и проявляется при его значении  $\leq 198,0$  пг/мл.

Впервые предложен и обоснован метод индивидуализированной иммунокоррекции меглюмина акридонацетатом с целью совершенствования комплексной терапии туберкулеза легких и доказана его эффективность.

Разработаны показания для назначения меглюмина акридонацетата на фоне химиотерапии распространенного лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с распространенными формами туберкулеза легких, в сравнении с имеющими ограниченные формы данного заболевания, отмечается комплекс иммунологических нарушений, проявляющийся: увеличением CD8<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, снижением соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>; угнетением активности фагоцитоза; низкой концентрацией эндогенного IFN- $\gamma$ , высоким содержанием IL-4 с уменьшением коэффициента IFN- $\gamma$ /IL-4; снижением частоты полноценных типов адаптационных реакций организма. Установленные изменения иммунологических показателей характерны для лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза.

2. Применение меглюмина акридонацетата в двух терапевтических дозах (3,6 и 7,2 мг/кг) в составе комплексной терапии экспериментального туберкулеза, вызванного МБТ – лекарственно-чувствительными и лекарственно-устойчивыми к противотуберкулезным лекарственным средствам, – способствует ускорению инволюции специфического воспаления легких, стимуляции переваривающей и поглотительной активности перитонеальных макрофагов, что повышает эффективность химиотерапии.

3. У пациентов с распространенным лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких с исходным уровнем IFN- $\gamma \leq 198,0$  пг/мл назначение меглюмина акридонацетата в суточной дозе 250 мг индуцирует рост эндогенного IFN- $\gamma$ , нормализует соотношение

IFN- $\gamma$ /IL-4, ведет к улучшению показателей Т-клеточного звена иммунитета, активации фагоцитоза, способствует повышению частоты полноценных типов адаптационных реакций организма.

4. Индивидуализированное назначение меглюмина акридонацетата на фоне химиотерапии у пациентов с распространенным лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких с исходным содержанием IFN- $\gamma$   $\leq$  198,0 пг/мл приводит к повышению клинической эффективности на стационарном этапе и успешному лечению (по данным когортного анализа).

#### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Совместно с научным руководителем определены тема, цель и задачи, выбраны методы исследования, осуществлено планирование работы, сформулированы положения, выносимые на защиту. Автором самостоятельно изучена отечественная и зарубежная литература по теме научно-исследовательской работы; проведен патентно-информационный поиск; отбор пациентов для исследования и формирование групп, клиническое обследование и наблюдение; осуществлена оценка клинических данных, результатов инструментальных, бактериологических и иммунологических методов исследования; ретроспективный анализ историй болезни и медицинских карт амбулаторных пациентов, завершивших основной курс лечения. Самостоятельно оформлена заявка на получение патента Республики Беларусь на изобретение. Созданы базы данных пациентов, проведена статистическая обработка полученных результатов. Экспериментальная часть исследования проведена на базе лаборатории экспериментального туберкулеза и новых медицинских технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации под руководством д-ра мед. наук, профессора Т. И. Виноградовой. По результатам исследования автором опубликованы научные работы. Все научные результаты, изложенные в диссертации, соискателем получены лично. Влияние распространенности туберкулезного процесса в легких и лекарственной устойчивости МБТ на показатели клеточного иммунитета, содержание цитокинов и типы адаптационных реакций организма представлено в статьях [1, 2, 3, 5] – вклад диссертанта 90%. Применение меглюмина акридонацетата в двух терапевтических дозах 3,6 и 7,2 мг/кг в условиях комплексной химиотерапии экспериментального туберкулеза [6, 8] – вклад диссертанта 85%. Сравнительная характеристика иммунологических показателей у пациентов с туберкулезом легких на фоне химиотерапии с применением меглюмина акридонацетата и в зависимости от исходного уровня сывороточного IFN- $\gamma$  отражено в статьях [3, 4, 5, 7] – вклад диссертанта 94%.

Оценка эффективности дифференцированного метода применения меглюмина акридоната в комплексном лечении распространенного туберкулеза легких в статьях [1, 3, 5, 7], материалах конференций и тезисах докладов [9–36] – вклад диссертанта 90%.

### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Международной научно-практической конференции «Первые итоги работы фтизиатрической службы по внедрению стратегии «Stop-TB» в практическое здравоохранение» (Гродно, 2009); научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2009); Advances in pneumology: International conference (Warsaw, 2010); Международной научно-практической конференции «Я могу остановить туберкулез» (Гомель, 2010); IX съезде фтизиатров России (Москва, 2011); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом» (Санкт-Петербург, 2011); научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики туберкулеза в свете стратегии «Stop TB» (Гродно, 2011); научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2011); XXXII Zjazdzie Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (Wisła, 2012); Advances in pneumology: International conference (Wroclaw, 2012); I Конгрессе национальной ассоциации фтизиатров «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации» (Санкт-Петербург, 2012); III научном симпозиуме «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення» (Тернопіль, 2013).

По результатам исследования утверждена инструкция по применению: «Метод комплексной терапии впервые выявленных взрослых пациентов с распространенными формами туберкулеза легких, осложненными вторичным иммунодефицитом»: инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 17 окт. 2014 г. регистр. № 037-0514 / Учреждения-разработчики: Витеб. гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т, Гродн. гос. мед. ун-т. ; авт.-сост.: Н. С. Правада, А. М. Будрицкий, С. Б. Вольф, Д. С. Суханов, С. Н. Демидик. – Гродно, 2014. – 4 с. Результаты исследования внедрены в практическую работу противотуберкулезных учреждений здравоохранения, что подтверждается 8 актами внедрения.

### **Опубликование результатов диссертации**

По теме диссертации опубликовано 36 печатных работ, утверждена 1 инструкция по применению. Общий объем опубликованного материала 9,74 авторских листа. Из них 8 статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, общим объемом

4,2 авторских листа, в том числе 1 статья в моноавторстве; 27 работ в сборниках научных трудов, материалах конференций и тезисах докладов общим объемом 3,42 авторских листа; 1 учебное пособие, написанное в соавторстве, – 2,12 авторских листа.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация написана на русском языке, состоит из: введения; общей характеристики работы; основной части, включающей 5 глав собственных исследований с изложением аналитического обзора литературы по теме, материалов и методов, обсуждением результатов; заключения; библиографического списка литературы; приложений. Диссертация изложена на 150 страницах компьютерного текста, содержит 36 таблиц и 8 рисунков. Библиографический список литературы включает 236 отечественных и 101 иностранный источник, список собственных публикаций автора: 36 печатных работ и 1 инструкция по применению. Приложения (акты внедрений результатов диссертационного исследования в практическое здравоохранение, инструкция по применению) представлены на 11 страницах.

## **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

### **Материал и методы исследования**

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

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

1. Для моделирования генерализованного лекарственно-устойчивого туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ (МЛУ-ТБ) использовали клинический изолят, устойчивый к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этионамиду, выделенный от пациента с впервые выявленным туберкулезом (ТБ).

2. Для моделирования генерализованного лекарственно-чувствительного туберкулеза (ЛЧ-ТБ) использовали лабораторный штамм *M. tuberculosis* Erdman.

Методом рандомизации выделены экспериментальные группы: интактные мыши; контроль заражения; зараженные мыши, получавшие химиотерапию (контроль химиотерапии); зараженные мыши, получавшие химиотерапию + меглюмина акридонатацетат (3,6 и 7,2 мг/кг). Эффективность терапии оценивали с учетом: продолжительности жизни животных; динамики массы тела; коэффициента массы легких; макроскопической оценки степени пораженности легких [Александрова А. Е. и др., 1993]; высеваемости МБТ из гомогенатов легкого. Оценивалась поглотительная и переваривающая активность перитонеальных макрофагов (пМФ).



Клинические исследования проводились на базе учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический центр «Фтизиатрия». Объектом клинической части работы стало обследование 353 пациентов с туберкулезом легких (ТБЛ), средний возраст –  $42,7 \pm 11,8$  лет. При поступлении в клинику у обследованных регистрировали очаговый – 26 (7,4%), инфильтративный – 283 (80,2%) и диссеминированный – 44 (12,4%) ТБЛ. У 322 (91,2%) пациентов туберкулезный процесс носил распространенный характер (поражение 3-х и более сегментов). Среди обследованных 244 (69,1%) пациента относились к категории «впервые выявленный», у 109 из общего числа (30,9%) диагностирован «рецидив» заболевания. Проявления синдрома интоксикации выявлены у 270 (76,5%). МБТ в мокроте определялась у 303 (85,8%) пациентов. Отмечена высокая частота множественной лекарственной устойчивости МБТ (к числу бактериовыделителей) – 141 (46,5%). Наличие полостей распада подтверждено томографическим методом у 244 (69,1%) пациентов.

*В первом разделе* клинического исследования приведена оценка влияния распространенности туберкулезного процесса в легких и лекарственной устойчивости МБТ на иммунологические показатели крови и типы адаптационных реакций (АР) организма. Объект исследования – 97 пациентов: 31 с ограниченными формами (ОФ) ТБЛ и 66 – с распространенными формами (РФ) заболевания. Пациенты с РФ ТБ отобраны ретроспективно методом рандомизации из выборки обследованных, представленных во втором разделе клинической работы. Группа контроля – 33 здоровых лица для фиксации внутрилабораторного уровня иммунологических показателей.

*Во втором разделе* приведена сравнительная оценка влияния меглюмина акридонацетата в составе комплексной терапии распространенного ТБЛ на иммунологические показатели, типы АР и эффективность лечения. Объект исследования – 322 пациента с РФ ТБ, которые методом блочной рандомизации разделены на основную группу (ОГ) и группу сравнения (ГС). ОГ составили 173 пациента, получавших на фоне химиотерапии меглюмина акридонацетат, назначенный в первые 2 недели после поступления в стационар в виде раствора 125 мг/мл по 2,0 мл внутримышечно 1 раз в сутки по базовой схеме согласно инструкции по медицинскому применению (ОГ250). У 25 пациентов суточная доза меглюмина акридонацетата составила 500 мг (ОГ500). В ходе исследования для реализации поставленных задач пациенты ОГ250 и ГС были разделены на подгруппы: с ЛЧ-ТБ и МЛУ-ТБ; с исходной концентрацией  $IFN-\gamma \leq 198,0$  и  $> 198,0$  пг/мл.

В клинической части исследования использовались общие и специальные методы обследования. Дополнительно до лечения и через 2 месяца исследовались: уровни  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD25^+$  Т-лимфоцитов методом

фенотипирования лимфоцитов в тестах розеткообразования с частицами, покрытыми моноклональными антителами, а также концентрации цитокинов (IFN- $\gamma$  и IL-4) в сыворотке крови методом ИФА (реактивы – ООО «Цитокин», Санкт-Петербург). Рассчитывался коэффициент соотношения IFN- $\gamma$ /IL-4. Оценивались фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ) нейтрофилов. Определялись типы АР организма [Браженко О. Н., 2008]. Клиническую эффективность оценивали на стационарном этапе лечения по динамике интоксикационного синдрома, бактериовыделения, рентгенологической картины. Результат основного курса терапии определяли в соответствии со стратегией DOTS. Фармакоэкономическую эффективность терапии оценивали по методике анализа «стоимости лечения».

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладных программ STATISTICA (версия 10.0) и SPSS (версия 13.0).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Оценка показателей иммунитета и адаптационных реакций организма у пациентов с ограниченным и распространенным туберкулезом легких**

При сравнительной оценке показателей Т-клеточного иммунитета выявлено, что развитие распространенного ТБЛ сопровождается увеличением содержания CD8<sup>+</sup> ( $p=0,04$ ), относительного ( $p=0,03$ ) и абсолютного ( $p=0,02$ ) уровней CD25<sup>+</sup>-лимфоцитов и снижением значения соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ( $p<0,01$ ) по сравнению с ОФ. Анализ показателей фагоцитоза у пациентов с РФ ТБ показал значимое снижение ФИ ( $p<0,01$ ) и на 11,4% – ФЧ ( $p=0,04$ ) в сравнении со значениями показателей при ОФ. Установлено, что исходное содержание IFN- $\gamma$  в сыворотке крови при РФ ТБ в 1,9 раза ниже, чем у пациентов, имеющих ограниченный процесс ( $p<0,01$ ). В то же время исходный уровень IL-4 у пациентов с распространенным специфическим процессом в легких оказался в 4 раза выше, чем при ОФ заболевания ( $p<0,001$ ). Указанные изменения содержания цитокинов в сыворотке крови обследованных отразились на величине коэффициента IFN- $\gamma$ /IL-4. Так, в группе пациентов, имеющих распространенный специфический процесс, значение соотношения IFN- $\gamma$ /IL-4 было в 6,1 раза ниже, чем при ОФ ТБ ( $p<0,001$ ). В результате оценки частоты исходных типов АР при РФ ТБ отмечен высокий уровень неполноценных типов АР: – 65,2% – против 32,3% при ОФ ( $p=0,002$ ).

Обозначенные выше изменения, характеризующие иммунный дисбаланс показателей клеточного иммунитета, про- и противовоспалительных цитокинов (IFN- $\gamma$ , IL-4) и типов АР организма наблюдаются в группах пациентов с РФ ЛЧ-ТБ и МЛУ-ТБ.

Таким образом, развитие ТБЛ с распространенным характером специфического воспаления происходит на фоне выраженного дисбаланса Т-клеточного иммунитета и сопровождается значимым снижением уровня IFN- $\gamma$ , что указывает на перспективность использования индукторов интерферона в комплексном лечении пациентов данной категории с целью повышения его эффективности.

### **Влияние меглюмина акридонатацетата на течение экспериментального туберкулеза**

По окончании эксперимента при оценке влияния меглюмина акридонатацетата на течение *экспериментального лекарственно-устойчивого туберкулеза* зарегистрировано значимое уменьшение индексов поражения легких. Значения показателя составили в группе с назначением меглюмина акридонатацетата в дозе 3,6 мг/кг:  $2,05 \pm 0,11$  усл. ед., и в группе животных, леченых меглюмина акридонатацетатом в дозе 7,2 мг/кг, –  $2,15 \pm 0,21$  усл. ед. против  $2,7 \pm 0,05$  усл. ед. у мышей из группы контроля химиотерапии,  $p < 0,001$  и  $p < 0,05$ , соответственно. При бактериологическом исследовании выявлено, что меглюмина акридонатацетат в дозе 3,6 мг/кг в 1,6 раза повышал клиренс МБТ из легких зараженных животных ( $7,5 \pm 1,3$  КОЕ  $\times 10^3$  против  $12,0 \pm 0,9$  КОЕ  $\times 10^3$  в группе контроля химиотерапии,  $p < 0,02$ ). Использование меглюмина акридонатацетата в дозе 7,2 мг/кг было менее эффективно. Установлено, что включение меглюмина акридонатацетата в дозе 3,6 мг/кг в комплексную терапию привело к практически полному восстановлению активности фагоцитоза, повысив: фагоцитарную активность в 1,3 раза, до 68,0% против 53,0% в группе контроля химиотерапии,  $p < 0,01$ ; фагоцитарное число – до 5,36 дрожжевых клеток против 5,02 дрожжевых клеток,  $p > 0,05$ ; показатель завершенности фагоцитоза – в 2,86 раза – до 289,2 дрожжевых клеток против 101,0 дрожжевых клеток,  $p < 0,01$ ; индекс завершенности фагоцитоза – в 1,25 раза – до 3,92 усл. ед. против 3,13 усл. ед.,  $p = 0,05$ . Меглюмина акридонатацетат в дозе 7,2 мг/кг оказал менее выраженное действие на функцию пМф.

При оценке влияния меглюмина акридонатацетата на течение *экспериментального лекарственно-чувствительного туберкулеза* отмечено повышение эффективности лечения относительно группы контроля химиотерапии, что проявлялось снижением индекса поражения легких в 1,2 раза ( $1,65 \pm 0,02$  усл. ед. против  $2,05 \pm 0,06$  усл. ед.,  $p < 0,001$ ) и увеличением клиренса МБТ из легких в 4,9 раза ( $5,2 \pm 1,76$  КОЕ  $\times 10^3$  против  $25,4 \pm 1,72$  КОЕ  $\times 10^3$ ,  $p < 0,001$ ). Анализ эффективности фагоцитоза пМф показал, что включение меглюмина акридонатацетата в терапию ЛЧ-ТБ у мышей привело к значимой стимуляции активности пМф по всем изученным показателям в сравнении с аналогичными показателями в группе контроля химиотерапии. При этом исследование поглотительной способности пМф показало, что фагоцитарная

активность достигла 91,3%, фагоцитарное число – 80,2% от уровня интактных животных. Переваривающая способность пМф была стимулирована несколько слабее (показатель завершенности фагоцитоза – до 57,3%, индекс завершенности фагоцитоза – до 59,0% от уровня интактной группы).

**Оценка содержания сывороточного IFN- $\gamma$ , IL-4  
и клинической эффективности на фоне химиотерапии с применением  
двух терапевтических доз меглюмина акридонацетата у пациентов  
с распространенными формами туберкулеза легких**

Полученные в ходе первой части исследования результаты послужили обоснованием для назначения меглюмина акридонацетата пациентам с РФ ТБ. Первоначально проведен мониторинг содержания цитокинов (IFN- $\gamma$  и IL-4) и клинической эффективности на фоне введения разных суточных терапевтических доз меглюмина акридонацетата (250 и 500 мг) пациентам с РФ ТБ. Основанием для назначения препарата в указанных дозах явились рекомендации в инструкции по медицинскому применению меглюмина акридонацетата, результаты исследований по изучению дозозависимой интерферониндуцирующей активности препарата у здоровых лиц [Суханов Д. С. и др., 2012] и данные, полученные в ходе экспериментальной части работы.

При анализе результатов установлено, что через 2 месяца терапии назначение меглюмина акридонацетата в дозе 250 мг в сутки (ОГ250) повышает уровень сывороточного IFN- $\gamma$  в 1,9 раза ( $p < 0,01$ ), в то же время в ГС значимого роста цитокина не выявлено ( $p = 0,07$ ). При этом концентрация IL-4 в обеих группах в динамике не изменялась. При оценке динамики коэффициента IFN- $\gamma$ /IL-4 отмечен прирост его значения в ОГ250 на 87,6% ( $p < 0,01$ ), а в ГС – на 20% ( $p = 0,3$ ). Использование меглюмина акридонацетата в большей дозе – 500 мг в сутки (ОГ500) – также привело к росту (в 1,3 раза) уровня IFN- $\gamma$  ( $p = 0,05$ ) к концу 2-го месяца на фоне незначимого изменения концентрации IL-4 ( $p = 0,3$ ) по сравнению с ГС.

Результаты оценки влияния меглюмина акридонацетата на клиническую эффективность стационарного лечения по комплексным показателям (ликвидация интоксикационного синдрома, прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада) показали, что «улучшение» было достигнуто у 89,2% пациентов ОГ250 и у 84% ОГ500 ( $\chi^2 = 0,53$ ,  $p = 0,5$ ). Таким образом, установлено, что использование меглюмина акридонацетата в терапевтической дозе 250 мг способствует значимому повышению исходно низкого уровня IFN- $\gamma$ , коррекции дисбаланса цитокинов с ростом соотношения IFN- $\gamma$ /IL-4 и повышению эффективности лечения. Использование препарата в дозе 500 мг в меньшей степени влияет на прирост уровня IFN- $\gamma$ , эффективность лечения, к тому же является экономически более затратным.

## Динамика иммунологических показателей и частоты типов адаптационных реакций организма в группах пациентов с распространенным туберкулезом при разной исходной концентрации IFN- $\gamma$

При анализе содержания и динамики сывороточного IFN- $\gamma$  у пациентов ОГ250 установлено, что величина прироста цитокина к концу 2-го месяца терапии значительно варьировала и зависела от его исходного уровня. В ходе ROC-анализа установлена точка разделения исходного уровня IFN- $\gamma$ , соответствующая значению 198,0 пг/мл. При исходном значении сывороточного IFN- $\gamma$  ниже 198,0 пг/мл можно прогнозировать значимое его повышение на фоне введения меглюмина акридоната с чувствительностью 84% и специфичностью 82%. Полученные в ходе ROC-анализа данные обосновали необходимость дифференцированного подхода к оценке влияния меглюмина акридоната на клиничко-иммунологические показатели. Обследованные пациенты ОГ250 и ГС с ЛЧ-ТБ и МЛУ-ТБ были ретроспективно разделены на подгруппы с исходной концентрацией IFN- $\gamma$ :  $\leq 198,0$  и  $> 198,0$  пг/мл.

Анализ содержания цитокинов в группе пациентов с РФ ЛЧ-ТБ при исходной концентрации IFN- $\gamma \leq 198,0$  пг/мл установил значимое влияние меглюмина акридоната (в дозе 250 мг) как индуктора интерферона. Так, у пациентов ОГ250 к концу 2-го месяца терапии отмечен рост уровня IFN- $\gamma$  в 3,8 раза ( $p=0,01$ ) против увеличения его в 1,3 раза в ГС ( $p=0,1$ ) (таблица 1).

Таблица 1. – Динамика уровней IFN- $\gamma$  и IL-4 в сыворотке крови и коэффициента соотношения IFN- $\gamma$ /IL-4 у пациентов с распространенным лекарственно-чувствительным туберкулезом при исходной концентрации IFN- $\gamma \leq 198,0$  пг/мл

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

Примечание – p – Wilcoxon test

Кроме того, к концу 2-го месяца терапии уровень IFN- $\gamma$  в ОГ250 был в 2,5 раза выше, чем в ГС ( $p=0,05$ , Mann-Whitney U-test). Анализ динамики соотношения IFN- $\gamma$ /IL-4 показал, что через 2 месяца показатель значимо вырос (в 2,5 раза) лишь в ОГ250 ( $p=0,01$ ), что свидетельствует о переключении иммунных реакций с преобладанием выработки цитокинов Th1 типа.

Сравнительная оценка динамики показателей Т-клеточного иммунитета у пациентов ОГ250 с РФ ЛЧ-ТБ ( $IFN-\gamma \leq 198,0$  пг/мл) показала значимое в сравнении с исходными значениями повышение относительного и абсолютного уровней  $CD3^+$  ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ),  $CD4^+$  ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ),  $CD25^+$ -лимфоцитов ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ) и рост иммунорегуляторного индекса ( $p < 0,05$ ). В то же время в ГС на фоне химиотерапии исследуемые показатели не изменялись в динамике ( $p > 0,05$ ). Установлено увеличение ФИ с 60% до 74% к концу 2-го месяца терапии у пациентов ОГ250 ( $p < 0,01$ ) против увеличения (с 64% до 70%) в ГС ( $p = 0,07$ ). Одновременно применение меглюмина акридоната в ОГ250 привело к росту суммарной частоты полноценных типов АР – с 27,7% до 51,1%, то есть в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ). В ГС уровень полноценных типов АР оставался низким и составил 33,3%.

При оценке динамики содержания цитокинов у пациентов ОГ250 с РФ МЛУ-ТБ ( $IFN-\gamma \leq 198,0$  пг/мл) выявлена значимая интерферониндуцирующая активность меглюмина акридоната, которая привела к приросту уровня  $IFN-\gamma$  в 3,8 раза ( $p < 0,01$ ), подавлению выработки иммуносупрессивного цитокина  $IL-4$  в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), что способствовало увеличению показателя  $IFN-\gamma/IL-4$  ( $p < 0,01$ ) (таблица 2). В ГС указанные показатели в динамике значимо не изменились. Отмечено, что в ОГ250 содержание  $IFN-\gamma$  и значение соотношения  $IFN-\gamma/IL-4$  по окончании 2-го месяца было значимо выше, чем в ГС ( $p = 0,05$ , Mann-Whitney U-test).

Таблица 2. – Динамика уровней  $IFN-\gamma$  и  $IL-4$  в сыворотке крови и коэффициента соотношения  $IFN-\gamma/IL-4$  у пациентов с распространенным лекарственно-устойчивым туберкулезом при исходной концентрации  $IFN-\gamma \leq 198,0$  пг/мл

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

Примечание – p – Wilcoxon test

Изучение динамики показателей Т-клеточного иммунитета у пациентов ОГ250 с МЛУ-ТБ ( $IFN-\gamma \leq 198,0$  пг/мл) показало повышение, в сравнении с исходными значениями, уровней  $CD3^+$  ( $p < 0,05$ ),  $CD4^+$  ( $p < 0,05$ ),  $CD25^+$  Т-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ). В ГС различий в динамике вышеуказанных

показателей не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). После двухмесячной терапии установлено увеличение ФИ (с 60% до 72%) у пациентов ОГ250 ( $p < 0,01$ ) и с 63% до 68% ( $p = 0,08$ ) – в ГС. Результаты анализа динамики общего количества полноценных типов АР показали, что применение меглюмина акридонацетата привело к росту их частоты в ОГ250 – с 27,7% до 51,4%, – в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ). В ГС уровень полноценных АР оставался низким и составил 33,3% ( $p = 0,6$ ).

В то же время в группе пациентов с РФ ЛЧ-ТБ и МЛУ-ТБ ( $IFN-\gamma > 198,0$  пг/мл) содержание  $IFN-\gamma$  и IL-4 в сыворотке крови, изученные показатели Т-клеточного иммунитета, фагоцитоза и частота полноценных и неполноценных типов АР значимо не изменялись к концу 2-го месяца терапии и не отличались от показателей в ГС.

### **Оценка клинической эффективности терапии у пациентов с распространенными формами туберкулеза при разной исходной концентрации $IFN-\gamma$**

Оценка клинической эффективности терапии пациентов с РФ ТБ проводилась на стационарном этапе и после основного курса лечения.

При анализе эффективности стационарного лечения пациентов с *распространенным ЛЧ-ТБ при исходной концентрации  $IFN-\gamma \leq 198,0$  пг/мл* установлено, что ликвидация клинических проявлений интоксикационного синдрома до 1-го месяца наблюдалась в ОГ250 у 79,5% против 51,5% в ГС ( $\chi^2 = 6,29$ ,  $p < 0,01$ ). Прекращение бактериовыделения к 3-м месяцам наблюдалось в ОГ250 у 81,6% пациентов, в ГС – у 60% ( $\chi^2 = 4,36$ ,  $p = 0,03$ ). Негативация мокроты к 4-м месяцам достигнута у 86,8% и 67,5% пациентов, соответственно, в ОГ250 и ГС ( $\chi^2 = 4,11$ ,  $p = 0,04$ ). Закрытие полостей распада в легких после 4-х месяцев лечения подтверждено томографически у 72,7% пациентов ОГ250 против 48,3% в ГС ( $\chi^2 = 2,94$ ,  $p = 0,04$ ). Таким образом, применение меглюмина акридонацетата в комплексном лечении пациентов этой группы позволило уменьшить на 23 (18,3%) среднее количество койко-дней, проведенных в стационаре, снизить расходы на содержание одного пациента на 12 024 168 белорусских рублей. Когортный анализ результатов лечения пациентов с РФ ЛЧ-ТБ показал, что «успешное лечение» было достигнуто на 25,5% чаще в ОГ250 и составило 76,6% против 51,1% в ГС ( $\chi^2 = 6,49$ ,  $p = 0,01$ ).

В результате оценки эффективности стационарного этапа терапии пациентов с *распространенным МЛУ-ТБ при исходной концентрации  $IFN-\gamma \leq 198,0$  пг/мл* отмечено, что ликвидация клинических проявлений интоксикации до месяца достигнута в ОГ250 у 75,8% против 53,1% в ГС ( $\chi^2 = 3,64$ ,  $p = 0,05$ ). Негативация мокроты бактериологическим методом к 2-м месяцам лечения подтверждена чаще в ОГ250 пациентов и составила 35,1%

против 17,9% в ГС ( $\chi^2=2,89$ ,  $p=0,09$ ). К 4-м месяцам прекращение бактериовыделения наблюдалось в ОГ250 у 62,2% пациентов, в ГС – у 41% ( $\chi^2=3,4$ ,  $p=0,06$ ). Применение индуктора интерферона в комплексном лечении пациентов этой группы привело к сокращению на 39 (16,5%) среднего количества койко-дней, проведенных в стационаре, со снижением расходов на содержание одного пациента на 22 977 306 белорусских рублей. Когортный анализ результатов лечения пациентов с РФ МЛУ-ТБ показал, что «успешное лечение» подтверждено значимо чаще в ОГ250: 64,9% против 28,2% в ГС ( $\chi^2=10,3$ ,  $p<0,01$ ).

Сравнительный анализ клинической эффективности у пациентов ОГ250 и ГС с ЛЧ-ТБ и МЛУ-ТБ при исходной концентрации  $IFN-\gamma > 198,0$  пг/мл не выявил статистически значимых различий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

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

В группах пациентов с лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым (МЛУ-ТБ) распространенным туберкулезом легких по вышеперечисленным показателям наблюдаются сходные изменения [1, 2, 3, 5, 9, 10, 12, 15, 18, 20, 21, 23, 26, 29, 32, 33].

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

На модели экспериментального лекарственно-чувствительного туберкулеза меглюмина акридонат значимо повышал лечебный эффект этиотропной терапии по индексу поражения легких ( $p<0,001$ ), по бактериовыделению из легких ( $p<0,001$ ), оказал стимулирующее действие



на параметры фагоцитоза, достоверно повысив поглотительную и переваривающую способность пМф [6, 8].

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

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

Назначение меглюмина акридонацетата на фоне химиотерапии пациентам с распространенными формами лекарственно-устойчивого туберкулеза легких при исходном значении IFN- $\gamma \leq 198,0$  пг/мл привело к повышению в крови (в 3,8 раза) содержания IFN- $\gamma$  ( $p < 0,01$ ), снижению IL-4 ( $p < 0,05$ ), приросту (в 4 раза) соотношения IFN- $\gamma$ /IL-4 ( $p < 0,01$ ). Корректирующее действие на цитокиновый статус ассоциировано с ростом количества CD3<sup>+</sup> ( $p < 0,05$ ), CD4<sup>+</sup> ( $p < 0,05$ ), CD25<sup>+</sup> Т-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ), повышением ФИ ( $p < 0,01$ ) и увеличением (в 1,9 раза) частоты полноценных типов АР организма ( $p < 0,05$ ) [3, 5, 4, 7, 9, 10, 13, 16, 17, 19, 21, 25, 28–31, 36].

4. Дифференцированное назначение меглюмина акридонацетата (в суточной дозе 250 мг) в составе комплексной терапии пациентов с распространенным лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких и подтвержденным иммунологическим дисбалансом при исходном уровне IFN- $\gamma \leq 198,0$  пг/мл привело к повышению клинической эффективности на стационарном этапе (по показателям ранней ликвидации клинических проявлений интоксикации, прекращению бактериовыделения, закрытию полостей распада) и тем самым к росту «успешного лечения» (по данным когортного анализа) на 25,5% при лекарственно-чувствительном ( $\chi^2 = 6,49$ ,  $p = 0,01$ ) и на 36,7% – при лекарственно-устойчивом туберкулезе ( $\chi^2 = 10,3$ ,  $p < 0,01$ ). Повышение клинической

эффективности позволило сократить сроки пребывания пациентов в стационаре при лекарственно-чувствительном туберкулезе на 23 (18,3%) койко-дня со снижением расходов на содержание одного пациента на 12 024 168 белорусских рублей, а при лекарственно-устойчивом – на 39 (16,5%) койко-дней, сократив расходы на содержание одного пациента на 22 977 306 белорусских рублей [1, 3, 5, 7, 11, 12, 14, 20, 23, 26, 27, 29, 30, 36].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Инструкция по применению от 17.10.2014 «Метод комплексной терапии впервые выявленных взрослых пациентов с распространенными формами туберкулеза легких, осложненными вторичным иммунодефицитом» рекомендует назначать меглюмина акридонацетат в виде раствора 125 мг/мл по 2 мл 1 раз в день по схеме на фоне этиотропной терапии пациентов с распространенными формами туберкулеза легких. Применение препарата позволит повысить клиническую эффективность терапии и добиться экономической эффективности [37].

2. Рекомендовано дифференцированное назначение меглюмина акридонацетата в дозе 250 мг в сутки в комплексной терапии лекарственно-чувствительного распространенного туберкулеза с подтвержденным иммунологическим дисбалансом (снижение CD3+, CD4+ Т-лимфоцитов, соотношения CD4+/CD8+, ФИ и ФЧ) при исходной концентрации IFN- $\gamma$  в сыворотке крови  $\leq 198,0$  пг/мл. Индивидуализированное применение меглюмина акридонацетата в комплексном лечении пациентов с распространенным лекарственно-чувствительным туберкулезом привело к уменьшению на 23 (18,3%) среднего количества койко-дней, проведенных в стационаре, со снижением расходов на содержание одного пациента на 12 024 168 белорусских рублей [37].

3. Рекомендовано дифференцированное назначение меглюмина акридонацетата в дозе 250 мг в сутки в комплексной терапии лекарственно-устойчивого (МЛУ-ТБ) распространенного туберкулеза с подтвержденным иммунологическим дисбалансом при исходной концентрации IFN- $\gamma$  в сыворотке крови  $\leq 198,0$  пг/мл. Использование индуктора интерферона по разработанным показаниям у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом привело к сокращению на 39 (16,5%) среднего количества койко-дней, проведенных в стационаре, и снижению расходов на содержание одного пациента на 22 977 306 белорусских рублей [37].

**СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ****Статьи в журналах**

1. Применение циклоферона в комплексном лечении больных туберкулезом легких / И. С. Гельберг, С. Б. Вольф, С. Н. Демидик, В. С. Авласенко, Е. Н. Алексо, Д. В. Шевчук, Д. С. Суханов, А. Л. Коваленко // Вестн. С.-Петербург. гос. акад. им. И. И. Мечникова. – 2009. – № 1. – С. 176–182.
2. Возможности коррекции нарушений иммунитета при туберкулезной инфекции / Д. С. Суханов, А. К. Иванов, М. Г. Романцов, А. Л. Коваленко, С. Н. Демидик, И. В. Кучко // Клин. мед. – 2010. – № 6. – С. 14–19.
3. Взаимосвязь уровня эндогенного интерферона-гамма и риска гепатотоксических реакций у больных туберкулезом органов дыхания / Д. С. Суханов, С. В. Оковитый, С. Н. Демидик, А. К. Иванов, М. Г. Романцов // Эксперим. и клин. фармакология. – 2012. – № 6. – С. 40–43.
4. Демидик, С. Н. Комплексное лечение распространенного туберкулеза легких с применением циклоферона / С. Н. Демидик // Журн. ГрГМУ. – 2012. – № 2. – С. 47–50.
5. Демидик, С. Н. Циклоферон в комплексной терапии больных с распространенными формами туберкулеза легких / С. Н. Демидик, Д. С. Суханов // Эксперим. и клин. фармакология. – 2012. – № 5. – С. 17–20.
6. Эффективность циклоферона при генерализованном туберкулезе легких с лекарственной устойчивостью : (эксперим. исслед.) / Д. С. Суханов, Т. И. Виноградова, С. Н. Демидик, А. В. Елькин, Н. В. Заболотных, С. Н. Васильева, М. Л. Витовская, М. Г. Романцов // Эксперим. и клин. фармакология. – 2012. – № 9 (75). – С. 32–36.
7. Эффективность применения иммуномодуляторов в лечении деструктивных форм туберкулеза легких / В. М. Коломиец, Н. В. Рублева, С. Б. Вольф, С. Н. Демидик // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2013. – № 1. – С. 81–85.
8. Иммунотропная и антигипоксанта́ная терапия экспериментального лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза / Д. С. Суханов, Т. И. Виноградова, С. Н. Демидик, Н. В. Заболотных, С. Н. Васильева, А. Л. Коваленко, М. Л. Витовская // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2013. – № 1. – С. 65–69.

**Статьи в сборниках научных трудов, материалах конференций**

9. Влияние циклоферона на показатели иммунорезистентности у больных туберкулезом легких / С. Н. Демидик, И. С. Гельберг, С. Б. Вольф, Е. Н. Алексо, В. С. Авласенко, Д. В. Шевчук, В. Л. Мороз // Первые итоги работы фтизиатрической службы по внедрению стратегии «Stop-TB»

в практическое здравоохранение : материалы междунар. науч.-практ. конф., Гродно, 24-25 сент. 2009 г. / редкол.: И. С. Гельберг (отв. ред.) [и др.]. – С. 243–245.

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

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

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

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

14. Циклоферон в лечении больных с распространенными формами туберкулеза легких / С. Н. Демидик, И. С. Гельберг, С. Б. Вольф, В. С. Авласенко, Е. Н. Алексо, Д. В. Шевчук // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр., посвящ. 85-летию НИИ эпидемиологии и микробиологии, Респ. Беларусь, Минск, 22-23 окт. 2009 г. – Минск : Аинформ, 2009. – Вып. 2. – С. 238–240.

15. Влияние циклоферона на показатели иммунорезистентности у пациентов с туберкулезом легких / С. Н. Демидик, И. С. Гельберг, С. Б. Вольф, В. Л. Мороз // Інфекційні і паразитарні хвороби в практиці клініциста: сучасний стан діагностики, лікування та їх запобігання : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 1-2 квіт. 2010 р. – Харків, 2010. – С. 113–114.

16. Особенности иммунного ответа у пациентов с туберкулезом легких при лечении циклофероном / С. Н. Демидик, И. С. Гельберг, С. Б. Вольф, В. Л. Мороз // I Международная научно-практическая конференция студентов,

молодых ученых и специалистов «Я могу остановить туберкулез» : сб. материалов, Гомель, 22-23 апр. 2010 г. / Гомел. гос. ун-т ; редкол.: Д. Ю. Рузанов, С. Б. Вольф. – Гомель, 2010. – С. 57–59.

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

18. Влияние циклоферона на уровень интерферона- $\gamma$  у больных туберкулезом органов дыхания / С. Н. Демидик, И. С. Гельберг, С. Б. Вольф, В. С. Авласенко, Е. Н. Алексо, Д. В. Шевчук, Е. В. Чалая, М. В. Горецкая, Д. С. Суханов // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 21-23 окт. 2010 г. / редкол.: П. К. Яблонский [и др.]. – Санкт-Петербург, 2010. – С. 325–326.

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

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

21. Demidik, S. Influence cycloferon on concentration of cytokines in patients with pulmonary tuberculosis : materialele Conf. Int. INSPIRI, Iasi-Chișinău, 14-16 oct. 2011 / S. Demidik, E. Chalaya // Buletinul academiei de științe a Moldovei științe medicale. – Chișinău, 2011. – № 4 (32). – С. 204–205.

22. The influence of interferon Gamma on frequency of drug hepatotoxicity in patients with pulmonary tuberculosis / D. S. Sukhanov, A. K. Ivanov, S. N. Demidik, M. G. Romantsov // Abstracts of XII International Euroasian congress of surgery and gastroenterology, Baku, 13-16 oct., 2011. – Baku, 2011. – P. 310–311.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Тезисы докладов**

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

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

33. Демидик, С. Н. Динамика показателей лейкоцитарной формулы у больных туберкулезом на фоне комбинированной терапии с циклофероном / С. Н. Демидик, Д. С. Суханов // Санкт-Петербургские научные чтения – 2011 : тез. IV междунар. молодеж. мед. конгр., Санкт-Петербург, 7-9 дек. 2011 г. – Санкт-Петербург, 2011. – С. 328.

34. Sukhanov, D. The dependence of the frequency of drug hepatotoxicity from the level of interferon gamma in patients with pulmonary tuberculosis / D. Sukhanov, S. Demidik // XXXII Zjazd Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Wisła, 12-15 maja, 2012. – Wisła, 2012. – S. 1.

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

#### **Учебное пособие**

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

**Инструкция по применению**

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



Дзямідзік Святланы Мікалаеўны

**Індывідуалізаваная імунакарэкцыя індуктарам інтэрферону  
ў комплексным лячэнні распаўсюджаных сухотаў легкіх  
(клініка-эксперыментальнае даследаванне)**

**Ключавыя словы:** сухоты легкіх, комплексная тэрапія, імунакарэкцыя, індуктар інтэрферону, інтэрферон-гама.

**Мэта работы:** на аснове клініка-эксперыментальных даных распрацаваць метады індывідуалізаванай імунакарэкцыі ў складзе комплекснай тэрапіі распаўсюджаных лекава-адчувальных і лекава-ўстойлівых формаў сухотаў.

**Метады даследавання:** клінічныя, імуналагічныя, бактэрыялагічныя, марфалагічныя, статыстычныя.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Эксперыментальна даказана эфектыўнасць комплекснай тэрапіі лекава-адчувальных і лекава-ўстойлівых сухотаў з меглюміна акрыданацэтатам. Упершыню эксперыментальна і клінічна выяўлена аптымальная доза меглюміна акрыданацэтату з мэтай карэкцыі імуналагічных парушэнняў на фоне хіміятэрапіі распаўсюджаных формаў лекава-адчувальных і лекава-ўстойлівых сухотаў. Даказана, што IFN- $\gamma$ -індуцыруючая актыўнасць меглюміна акрыданацэтату залежыць ад зыходнага ўтрымання IFN- $\gamma$ . Распрацаваны паказанні для індывідуалізаванай імунакарэкцыі меглюміна акрыданацэтатам у дозе 250 мг на суткі ў комплекснай тэрапіі лекава-адчувальных і лекава-ўстойлівых распаўсюджаных сухотаў з пацверджаным імуналагічным дысбалансам (зніжэнне CD3+, CD4+ Т-лімфацытаў, суадносіны CD4+/CD8+, фагацытарнага індэкса і фагацытарнага ліку) пры зыходнай канцэнтрацыі IFN- $\gamma$  у сыворотцы крыві  $\leq 198,0$  пг/мл.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** атрыманыя вынікі могуць быць выкарыстаны для індывідуалізаванага прызначэння індуктара інтэрферону ў комплекснай тэрапіі распаўсюджаных лекава-адчувальных і лекава-ўстойлівых сухотаў легкіх з мэтай павышэння клінічнай і эканамічнай эфектыўнасці.

**Галіна прымянення:** фтызіятрыя, імуналогія, фармакалогія.

Демидик Светлана Николаевна

**Индивидуализированная иммунокоррекция индуктором интерферона  
в комплексном лечении распространенного туберкулеза легких  
(клинико-экспериментальное исследование)**

**Ключевые слова:** туберкулез легких, комплексная терапия, иммунокоррекция, индуктор интерферона, интерферон-гамма.

**Цель работы:** на основе клинико-экспериментальных данных разработать метод индивидуализированной иммунокоррекции в составе комплексной терапии распространенных лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых форм туберкулеза.

**Методы исследования:** клинические, иммунологические, бактериологические, морфологические, статистические.

**Полученные результаты и их новизна.** Экспериментально доказана эффективность комплексной терапии лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза с меглюмина акридонацетатом. Впервые экспериментально и клинически установлена оптимальная доза меглюмина акридонацетата с целью коррекции иммунологических нарушений на фоне химиотерапии распространенных форм лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза. Доказано, что IFN- $\gamma$ -индуцирующая активность меглюмина акридонацетата зависит от исходного содержания IFN- $\gamma$ . Разработаны показания для индивидуализированной иммунокоррекции меглюмина акридонацетатом в дозе 250 мг в сутки в комплексной терапии лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого распространенного туберкулеза с подтвержденным иммунологическим дисбалансом (снижение CD3+, CD4+ Т-лимфоцитов, соотношения CD4+/CD8+, фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа) при исходной концентрации IFN- $\gamma$  в сыворотке крови  $\leq 198,0$  пг/мл.

**Рекомендации по использованию:** полученные результаты могут быть использованы для индивидуализированного назначения индуктора интерферона в комплексной терапии распространенного лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза легких с целью повышения клинической и экономической эффективности.

**Область применения:** фтизиатрия, иммунология, фармакология.

**SUMMARY****Demidik Svetlana Nikolaevna****Tailored immune correction with interferon inductor as a part of complex treatment of disseminated pulmonary tuberculosis (clinical and experimental investigation)**

**Key words:** pulmonary tuberculosis, complex therapy, immune correction, interferon inductor, interferon-gamma.

**Purpose of research:** based on clinical and experimental data to elaborate the method of tailored immune correction as a part of complex therapy of common drug-sensitive and drug-resistant forms of tuberculosis.

**Methods of research:** clinical, immunological, bacteriological, morphological, and statistical.

**Obtained data and their novelty.** The effectiveness of complex treatment of disseminated drug-sensitive and drug-resistant tuberculosis with meglumine acridonacetate has been experimentally proved. For the first time the optimal dose of meglumine acridonacetate aimed to correct immunologic disturbances due to chemotherapy of disseminated forms of drug-sensitive and drug-resistant tuberculosis has been experimentally and clinically determined. It is proved that IFN-inducing activity of meglumine acridonacetate depends on the baseline concentration of IFN- $\gamma$ . There have been elaborated the indications for tailored immune correction with meglumine acridonacetate in the dose of 250 mg daily as a part of complex therapy of drug-sensitive and drug-resistant disseminated tuberculosis with the proved immunologic misbalance (decrease in CD3+, CD4+ T-lymphocytes, CD4+/CD8+, phagocytic index and phagocytic number ratio) at the baseline concentration of IFN- $\gamma$  in blood serum  $\leq 198.0$  pg/ml.

**Recommendation on application:** the obtained data can be used for tailored administration of interferon inductor in complex therapy of disseminated drug-sensitive and drug-resistant pulmonary tuberculosis with the aim to improve clinical and economic effectiveness.

**Area of application:** pathophysiology, immunology, pharmacology.





Научное издание

**Демидик Светлана Николаевна**

**ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ ИММУНОКОРРЕКЦИЯ  
ИНДУКТОРОМ ИНТЕРФЕРОНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ  
РАСПРОСТРАНЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ  
(клинико-экспериментальное исследование)**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**по специальности 14.01.16 – фтизиатрия**

Подписано в печать 18.09.2015.  
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.  
Гарнитура Таймс. Ризография.  
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л 1,48. Тираж 70 экз. Заказ 174.

Издатель и полиграфическое исполнение  
учреждение образования  
«Гродненский государственный медицинский университет».  
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.  
Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.