



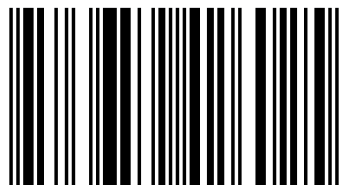
Монография посвящена состоянию иммунитета у больных химиорезистентным туберкулезом в зависимости от клинической формы, типа специфического процесса и профиля резистентности микобактерий туберкулеза. Оценка иммунологических нарушений производилась с помощью изучения показателей цитокинового профиля, показателей лейкоцитарной формулы, интегральных гематологических лейкоцитарных индексов иммунологической толерантности организма. На основании установленных иммунологических изменений у данной категории больных предложены простые методы диагностики. В монографии представлена классификация иммуноотропных препаратов.

Елена Разнатовская

# Иммунологические особенности химиорезистентного туберкулеза легких

**Елена Разнатовская**

Разнатовская Елена Николаевна, Кандидат Медицинских наук, ЗГМУ, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, Запорожье.



978-3-659-42602-5

**Елена Разнатовская**

**Иммунологические особенности химиорезистентного  
туберкулеза легких**



**Елена Разнатовская**

**Иммунологические особенности  
химиорезистентного туберкулеза  
легких**

**LAP LAMBERT Academic Publishing**

## **Impressum / Выходные данные**

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek: Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Alle in diesem Buch genannten Marken und Produktnamen unterliegen warenzeichen-, marken- oder patentrechtlichem Schutz bzw. sind Warenzeichen oder eingetragene Warenzeichen der jeweiligen Inhaber. Die Wiedergabe von Marken, Produktnamen, Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u.s.w. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Библиографическая информация, изданная Немецкой Национальной Библиотекой. Немецкая Национальная Библиотека включает данную публикацию в Немецкий Книжный Каталог; с подробными библиографическими данными можно ознакомиться в Интернете по адресу <http://dnb.d-nb.de>.

Любые названия марок и брендов, упомянутые в этой книге, принадлежат торговой марке, бренду или запатентованы и являются брендами соответствующих правообладателей. Использование названий брендов, названий товаров, торговых марок, описаний товаров, общих имён, и т.д. даже без точного упоминания в этой работе не является основанием того, что данные названия можно считать незарегистрированными под каким-либо брендом и не защищены законом о брендах и их можно использовать всем без ограничений.

Coverbild / Изображение на обложке предоставлено: [www.ingimage.com](http://www.ingimage.com)

Verlag / Издатель:

LAP LAMBERT Academic Publishing

ist ein Imprint der / является торговой маркой

AV Akademikerverlag GmbH & Co. KG

Heinrich-Böcking-Str. 6-8, 66121 Saarbrücken, Deutschland / Германия

Email / электронная почта: [info@lap-publishing.com](mailto:info@lap-publishing.com)

Herstellung: siehe letzte Seite /

Напечатано: см. последнюю страницу

**ISBN: 978-3-659-42602-5**

Copyright / АВТОРСКОЕ ПРАВО © 2013 AV Akademikerverlag GmbH & Co. KG

Alle Rechte vorbehalten. / Все права защищены. Saarbrücken 2013

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Предисловие	4
1. Обзор литературы	7
1.1. Современное состояние эпидемиологической ситуации химиорезистентного туберкулеза и проблемы его лечения	7
1.2. Противотуберкулезный иммунитет	18
1.3. Роль цитокинов и клеток лейкоцитарной формулы в формировании иммунных реакций при химиорезистентном туберкулезе легких	24
2. Собственные материалы исследования цитокинового профиля, лейкоцитарной формулы и гематологических лейкоцитарных индексов иммунологической толерантности организма у больных химиорезистентным туберкулезом	37
2.1. Материалы и методы исследования	37
2.2. Статистическая обработка результатов исследования	42
2.3. Результаты исследования и их обсуждение	43
2.3.1. Особенности состояния иммунитета у больных ХРТБ по показателям цитокинового профиля	43
2.3.2. Особенности состояния иммунитета у больных ХРТБ по показателям лейкоцитарной формулы и интегральным гематологическим лейкоцитарным индексам	53
2.4. Иммунологические параметры прогнозирования течения ХРТБ	71
2.4.1. Иммунологические параметры прогнозирования течения ХРТБ по показателям цитокинового профиля	71
2.4.2. Иммунологические параметры прогнозирования течения ХРТБ по показателям лейкоцитарной формулы и гематологическим	

лейкоцитарным индексам иммунологической толерантности организма	73
3. Принципы патогенетической иммунотерапии при ХРТБ.	
Классификация и механизм действия иммулотропных препаратов	76
3.1. Классификация иммулотропных препаратов	76
3.2. Иммуномодуляторы	78
3.3. Иммунокорректоры	81
3.4. Иммуностимуляторы	82
3.5. Иммунодепрессанты	84
Заключение	87
Литература	90

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ХРТБ	-	Химиорезистентный туберкулез легких
МБТ	-	Микобактерии туберкулеза
ПТП	-	Противотуберкулезные препараты
ИТ	-	Инfiltrативный туберкулез
ДТ	-	Диссеминированный туберкулез
ФКТ	-	Фиброзно-кавернозный туберкулез
МР	-	Монорезистентность
ПР	-	Полирезистентность
МРТБ	-	Мультирезистентность
РР	-	Расширенная резистентность
Н	-	Изониазид
R	-	Рифампицин
Z	-	Пиразинамид
E	-	Этамбутол
S	-	Стрептомицин
ТМЧ	-	Тест медикаментозной чувствительности
Q	-	Фторхонолоны
Et	-	Этионамид
Km	-	Канамицин
Cs	-	Циклосерин
Pas	-	Парааминосалициловая кислота
Cm	-	Капреомицин
Am	-	Амикацин
Ofx	-	Офлоксацин
IL	-	Интерлейкин
TNF- $\alpha$	-	Фактор некроза опухоли
лф	-	Лимфоциты
мц	-	Моноциты
п/я	-	Палочкоядерные нейтрофилы
с/я	-	Сегментоядерные нейтрофилы
эф	-	Эозинофилы
мф	-	Макрофаги
ВДТБ	-	Впервые диагностированный туберкулез легких
РТБ	-	Рецидивами туберкулеза легких
ХТБ	-	Хронический туберкулез легких
ГИ	-	Гематологические лейкоцитарные индексы



## ПРЕДИСЛОВИЕ

На сегодня туберкулез в Украине является угрожающей медико-социальной проблемой и представляет национальную опасность, поскольку наносит значительных экономических убытков за счет временной и стойкой потери трудоспособности, высокого уровня смертности. Одной из особенностей современной эпидемии туберкулеза является то, что в структуре больных туберкулезом существенно преобладают лица молодого трудоспособного возраста, у которых выявляют распространенные, деструктивные формы заболевания, которые сопровождаются:

- бактериовыделением,
- выраженным интоксикационным синдромом,
- осложненным течением,
- высокой тенденцией к прогрессированию,
- быстрым развитием деструкций,
- химиорезистентностью микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ППП).

Химиорезистентность МБТ является неблагоприятным прогностическим признаком эпидемиологического неблагополучия, причиной хронизации туберкулеза и смертности от него.

Иммунитет при туберкулезе существенно отличается от иммунитета при других инфекционных заболеваниях. В существующей на сегодня литературе отсутствуют данные об изменении иммунитета у больных химиорезистентным туберкулезом (ХРТБ) в зависимости от клинической формы, типа специфического процесса и профиля резистентности МБТ.

Целью монографии является оказание помощи студентам медицинских вузов, врачам-интернам по специальности «фтизиатрия», врачам-фтизиатрам и врачам семейной медицины в усвоении теоретических и практических знаний относительно состояния иммунитета у больных ХРТБ, своевременной диагностики нарушений этой системы и проведения правильной

иммунотропной терапии. В монографии проведен обзор и анализ литературы относительно эпидемиологической ситуации по ХРТБ, развития нарушений иммунитета, роли цитокинов и клеток лейкоцитарной формулы в формировании иммунных реакций при ХРТБ; приведены собственные исследования указанных нарушений в зависимости от типа специфического процесса, клинической формы и профиля резистентности МТБ к ПТП; представлены рекомендации относительно быстрого и раннего выявления нарушений состояния иммунитета без использования дорогостоящих методов исследования.



## **1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1. Современное состояние эпидемиологической ситуации химиорезистентного туберкулеза и проблемы его лечения**

Туберкулез на сегодня во всем мире является одной из главных угроз для здоровья человечества среди инфекционных болезней, и является второй по значимости причиной смерти от них [12, 31, 58, 76, 97, 116, 118, 122, 134, 150, 156, 158, 168, 194]. От времени провозглашения в Украине эпидемии туберкулеза в 1995 году, вопреки всем стараниям ее преодолеть, количество больных продолжает увеличиваться [121]. В конце прошлого века экономический кризис в Украине с неудовлетворительным финансированием противотуберкулезной службы привела к невозможности обеспечения полноценного лечения через неудовлетворительные условия в стационарах и ограниченного доступа к современным методам диагностики. Как следствие, начало наблюдаться применения неполных схем лечения, его прерывание, нарушение дисциплины лечения и как следствие – развитие резистентности МБТ к ПТП.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [31, 212], в мире близко 50 млн. людей инфицированы резистентными к ПТП штаммами МБТ. При этом, каждый год туберкулезом заболевает 7-10 миллионов и умирает 3 миллиона больных. Один больной может инфицировать за год 10-15 лиц. Каждый год увеличивается количество впервые выявленного туберкулеза легких (ВДТБ) с первичной лекарственной устойчивостью [18, 37, 131]. Во всех странах мира выявляют случаи ХРТБ, что стало основанием для признания проблемы резистентности МБТ международной [187]. Туберкулез является серьезной проблемой для Западной Европы. По данным литературы, Украина занимает второе место после России в Европе по темпам роста мультирезистентного туберкулеза (МРТБ) и четвертое место в мире по его распространенности среди больных с ВДТБ [2, 36, 73].

По состоянию на 2012 г., по данным ВОЗ, в мире зарегистрировано МРТБ: впервые выявленного – 3,7 % случаев и с рецидивами (РТБ) – 20,0 %, с расширенной медикаментозной резистентностью МБТ к ПТП (РР) – 9,0 % [29, 213]. В Украине зарегистрировано мультирезистентного ВДТБ – 16,0 % и с РТБ – 44,0 % [79]. По данным Глобального контроля над туберкулезом в 2012 году частота излеченного туберкулеза с МРТБ и РР в Украине составила 48,0 % и 33,0 % случаев, соответственно [213].

По данным когортного анализа, в Украине состоянием на 2010 год отмечался низкий процент излечения больных от ВДТБ и РТБ (73,0 % и 64,2 %, соответственно). Возможно это связано с неудачным лечением как следствие – перерегистрации больных в категорию 4 (при ВДТБ – 42,4 % и при РТБ – 58,8 %), что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе относительно распространения МРТБ [79].

Основные показатели, которые характеризуют состояние эпидемии в Украине представленные в табл. 1 [2].

Таблица 1

**Состояние эпидемии в Украине и обеспеченность противотуберкулезными койками и фтизиатрами**

Показатель (на 100 тыс. население)	Год		
	1985	2005	2011
Заболееваемость	41,0	84,1	67,2
Смертность	9,6	25,3	15,7
Количество коек	42635	25212	24385
Количество фтизиатров	4323	3130	2795

Как видим, в 2005 г. показатель заболеваемости вырос в 2 раза по отношению к 1985 г., а показатель смертности – в 2,6 раза. При этом, на фоне положительной динамики снижение показателя заболеваемости в 1,2 раза в 2011 г. по отношению к 2005 г. и показателю смертности в 1,6 раза, соответственно, наблюдается тенденция к постоянному снижению таких показателей, как количество противотуберкулезных коек и количество

фтизиатров. Так, в 2011 г. отмечается сокращение количества противотуберкулезных коек в 1,7 раза и сокращение количества фтизиатров в 1,5 раза.

На современном этапе Украина отнесена к группе стран с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом и занимает второе место среди стран Центральной и Восточной Европы. В Украине за период 2000-2010 гг. наблюдается рост заболеваемости туберкулезом в 1,6 раза, смертности в 1,3 раза [133].

В рамках реализации Общегосударственной программы противодействия заболеванию туберкулезом на 2007-20011 гг. в Украине достигнуто существенных положительных сдвигов относительно эпидситуации с туберкулеза [134]. С 2006 г. отмечается медленное снижение показателей заболеваемости и смертности. В 2010 г. заболеваемость туберкулезом составляла 68,4 случая на 100 тыс. населения (31295 лиц), что на 6,4 % меньше, чем в 2009 году и на 21 % меньше сравнительно с 2005 г., когда отмечали максимальный уровень этого показателя. Уровень смертности снизился на 29 % с 25,3 до 16,8 случая на 100 тыс. население в 2010 году (7048 лиц). В 2011 г. заболеваемость туберкулезом составляла 67,2 на 100 тыс. населения (заболело 30 659 лиц), что на 1,8 % меньше, чем в 2010 г. и на 19,0 % меньше в сравнении с 2006 г., когда отмечался максимальный уровень этого показателя.

При этом, уровень смертности за период с 2006 г. по 2011 г. снизился до на 31 % (с 22,3 до 15,3 на 100 тыс. населения). Несмотря на тенденцию к снижению показателей заболеваемости на туберкулез в Украине за 2011 г. сравнительно с 2009 г. 67,2 и 72,7 на 100 тыс. населения (-7,5 %), по Запорожской области – 65,8 и 71,6 (-8,1 %), соответственно. Как видим, эпидемиологическая ситуация по туберкулезу остается сложной проблемой [123].

В условиях эпидемии уменьшается удельный вес бактериовыделителей с медикаментозно чувствительными микобактериями туберкулеза [116]. В

современных условиях отмечается изменение биологических особенностей МБТ, самой важной из которых является развитие резистентности к ПТП [116, 164, 189]. Распространение устойчивых к ПТП форм туберкулеза зарегистрировано в 102 из 109 стран, которые были включены в международный эпидемиологический надзор. По данным литературы, из 100 больных туберкулезом легких приблизительно 15 имеют химиорезистентность МБТ к ПТП. Среди больных ВДТБ этот показатель колеблется в пределах 5,0-15,0 % [73].

Как особую форму ХРТБ начали выделять с 90-х годов прошлого столетия, когда во всем мире отмечено рост частоты резистентности МБТ к наиболее активным ПТП – изониазиду (H) и рифампицину (R) со значительным снижением результатов лечения и ростом смертности при применении существующих методов лечения [121, 123].

На сегодня Пурская М.Б. (2008) [95] считает, что в структуре общей эпидемии туберкулеза следует выделять эпидемию ХРТБ.

По статистическим данным [78, 79], в Украине количество пациентов, которые были зарегистрированы в 4-ю категорию с подтвержденным случаем МРТБ в 2010 г. составила 3263 больных, за 9 месяцев 2011 г. – 3159. По Запорожской области количество таких пациентов составило – 52 и 92, соответственно, что указывает на рост МРТБ. Однако, когда в целом в Украине определяется тенденция к росту количества пациентов, которые были зарегистрированы в 4-ю категорию с подозрением на МРТБ (780 и 883, соответственно), то в Запорожской области количество таких больных значительно снизилось (86 и 18, соответственно). Распространение МРТБ является причиной потери трудоспособности, здоровью, инвалидности и смертности населения, которая представляет угрозу национальной безопасности страны.

В Украине с учетом современных особенностей развития эпидемии разработана стратегия борьбы с туберкулезом на 2012-2016 гг. для обеспечения

эффективного влияния на эпидемию туберкулеза в стране. [2, 134]. Целью Программы является улучшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу путем реализации государственной политики, которая основывается на принципах обеспечения общего и равного доступа населения к качественным услугам по профилактике, диагностики и лечению туберкулеза.

ХРТБ является трудным и очень опасным инфекционным заболеванием с высоким риском летального исхода, высоким уровнем эпидемической опасности [13, 17, 71]. Больные ХРТБ имеют более неблагоприятный прогноз, лечение вызывает большие трудности, что связано с большими экономическими затратами [58, 129, 174]. Поэтому, ХРТБ является существенной медицинской и социальной проблемой, которая отрицательно сказывается на демографической ситуации. Частота ХРТБ четко соответствует предварительно проведенной противотуберкулезной химиотерапии.

Согласно теории адаптации (изменение свойств микроорганизма адекватны изменениям окружающей среды), развитие резистентности МБТ считают проявлением одной из форм изменчивости бактериальной клетки под влиянием химиопрепаратов. Соотношение популяций чувствительных и резистентных форм МБТ составляет 90,0 % и 10,0 %, соответственно. В процессе лечения при неправильной схеме химиотерапии значительное количество чувствительных микобактерий туберкулеза погибает, нарушается соотношение в микробной популяции и количество резистентных МБТ превышает над чувствительными [75, 76, 77, 116, 179].

По данным Мишина В.Ю. (2002) [77], резистентность МБТ появляется вследствие генетических мутаций, которые происходят с частотой  $10^{-7}$ - $10^{-10}$  на 1 деление бактериальной клетки, которая приводит к появлению в бактериальной популяции 1 резистентного микроба на  $10^{6-8}$  чувствительных микроорганизмов. Если генетическая мутация происходит при отсутствии лекарственного препарата, к которому она возникла, то этот штамм микроорганизма не играет никакой роли у остальной микробной популяции,



чувствительной к препарату. При применении антибиотиков происходит селекция именно резистентных штаммов, особенно при распространенных деструктивных процессах, с очень большим количеством микроорганизмов. При неэффективном лечении микроорганизмы продолжают размножаться с появлением новых резистентных мутантов. При МРТБ происходит накопления мутаций к отдельным препаратам при очень длительном размножении бактерий, которые закрепляются в 2-3 генах.

По данным Фещенко Ю.И. (2011) [121], предыдущую клиническую диагностику резистентности МБТ возможно проводить по характеру туберкулезного процесса. Так, при деструктивном процессе в 1 мл мокроты содержится  $>10^7$  МБТ, при не деструктивном –  $>10^6$ . В каверне 2 см –  $>10^7-10^9$ , среди которых выявляют 10-1000 мутантов МБТ, резистентных к изониазиду (H), 10-1000 – этамбутолу (E), 10-1000 – стрептомицину (S), 1-10 – рифампицину (R). Среди микробной популяции, которая числится  $10^{14}$  МБТ, выявляют 1-10 мутантов, резистентных одновременно к HR. Таким образом, можно предусмотреть резистентность к HRES, что требует назначения не менее 5-ти ПТП.

Стандартные режимы химиотерапии для лечения больных с ВДТБ были созданы в 60-х годах прошлого века [73]. Было показано, что в большой лекарственно-чувствительной популяции МБТ, которая активно размножается, всегда есть небольшое количество резистентных спонтанных мутантов (до 5,0 %) к тем или другим ПТП, которые применяются у данного больного. Для того, чтобы подавить их размножение, необходимо назначения одновременно не менее 4-х основных ПТП, или препаратов, к которым сохранялась чувствительность МБТ. С этой целью в 1994 г. ВОЗ предложила стратегию DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course) – контролируемое лечение коротким курсом [92, 203].

По данным Черенько С.А. [134], при резистентности МБТ к основным ПТП излечиваются с помощью резервных ПТП лишь 50,0 % больных, 10,0 % -

умирают, а в 40,0 % – туберкулезный процесс приобретает хроническое течение. При этом, при сохраненной чувствительности МБТ к ПТП излечиваются 95,0 % больных, а продолжительность жизни больных с хроническим туберкулезом (ХТБ) составляет 2-5 лет.

По данным литературы, у больных, которые ранее получали противотуберкулезную химиотерапию, вероятность наличия химиорезистентности МБТ в 4 раза выше, а РР – в 10 раз выше, чем у больных, которые получают лечение впервые [3, 38]. Среди стран с высокой распространенностью туберкулеза, количество больных, которые раньше лечились, колеблется от 4,4 до 26,9% от общего количества пациентов [150].

Больные, у которых развилась резистентность до одного препарата, больше подвергаются дальнейшему приобретению последовательной резистентности МБТ до нескольких препаратов. Такие больные, у которых развилась химиорезистентность, могут стать источником распространения резистентных штаммов МБТ, в результате чего у следующих больных, в свою очередь, будет выявлена уже сформированная или «первичная» медикаментозная резистентность [18, 37, 39, 81, 90].

Различают такие виды медикаментозной резистентности МБТ [49, 133, 189]:

- монорезистентность (МР) – это резистентность МБТ к одному ПТП I ряда;
- полирезистентность (ПР) – это резистентность МБТ больше чем к одному ПТП I ряда, за исключением одновременно к H и R;
- мультирезистентность (МРТБ) – это резистентность МБТ как минимум к H и R, а часто и к большему количеству ПТП I и II ряда, что подтверждено лабораторным методом в тесте медикаментозной чувствительности (ГМЧ);
- расширенная медикаментозная резистентность (РР) – резистентность МБТ одновременно к HR и к 2-м группам ПТП II ряда – аминогликозидов и фторхонолонов (Q).

Первичная резистентность – это резистентность МБТ, которая выявлена у больных ВДТБ, которые никогда не лечились антимикобактериальными препаратами [81]. Начальная резистентность – это резистентность, которая выявлена у больных ВДТБ, которые лечились ПТП не более 4-х недель [18, 37, 39]. Вторичная или приобретенная резистентность – это резистентность, которая выявлена у больных, которые лечились ПТП более 4-х недель.

Анализ литературы показал, что много фтизиатров считают определение резистентности как, первичная, начальная и вторичная (приобретенная) – неадекватными. Так, если исследование лекарственной чувствительности не было проведено в начале лечения, то, во многих случаях, невозможно отличить приобретенную устойчивость от первичной. Таким образом, это приводит к бесполезности данных определений. Более того, часто путают определения расширенная медикаментозная резистентность и полирезистентность [18, 49].

По данным Фещенко Ю.И. с соавт. (2010) [123], до 2002 г. первичная резистентность составляла 25,0 %, вторичная – 56,0 %, что превышало средний показатель ВОЗ в 1,5 раза. При этом резистентность МБТ к ПТП распределялась следующим образом: к S – 32,3 %, R – 31,5 %, HE – 9,1 %, H и этионамиду (Et) – 12,7 %, H и канамицину (Km) – 10,7 %, KmEt – 3,6 %, KmE и EEt по 3,1 %.

По данным литературы, в Украине первичная медикаментозная резистентность МБТ к основным ПТП представляет от 7,0 % до 20,0 % случаев в разных регионах Украины, вторичная – достигает 75,0 %, среди больных ВДТБ мультирезистентность наблюдается в 9,0 % [72, 116, 141]. При этом, процент возникновения новых случаев туберкулеза с первичной медикаментозной устойчивостью ежегодно возрастает.

Espinal M.A. (2002) [163] указывает, что первичная медикаментозная резистентность МБТ является показателем некачественного лечения туберкулеза в прошлом, а вторичная – на данный момент.

Тодорико Л.Д., Єременчук И.В. (2010) [116] указывают, что первичная резистентность непосредственно зависит от вторичной резистентности.

По данным ВОЗ [214, 215], без полученного лечения 50,0 % больных с полирезистентными формами туберкулеза умирают на протяжении 5-ти лет, в 25,0 % случаев специфический процесс переходит в хронический, что является источником инфицирования для окружения.

Мишин В.Ю. (2009) [77] указывает на то, что при хроническом фиброзно-кавернозном туберкулезе (ФКТ) частота вторичной резистентности МБТ возрастает до 95,5 %.

По статистическим данным, количество случаев впервые выявленного подтвержденного МРТБ в Украине в 2011 г. в сравнении с 2009 г. возросла в 1,3 раза (4298 и 3225, соответственно) [31, 131].

С 2006 г. приобретает значение расширенная медикаментозная резистентность [38, 50, 132, 149, 189]. Впервые этот термин был предложен Американским центром над контролем и предупреждением заболеваний в марте 2006 г. – «заболевание, вызванное видом МБТ, который является резистентным к H и R, а также как минимум к 3-м классам ПТП II ряда: аминогликозиды, полипептиды, Q, тиамиды, циклосерин (Cs), парааминосалициловая кислота (Pas). Но, ВОЗ изменила этот термин на следующий: «заболевание, вызванное видом МБТ, который является резистентным к HR, а также как минимум, к Q и одного из 3-х инъекционных ПТП II ряда: капреомицину (Cm), Km, амикацину (Am)». На сегодня частота выявления МРТБ в мире в среднем составляет 20,0 %, РР – 2,0 % [72, 161, 162].

По данным проведенных исследований Циганковой Л.М. (2009) [132], уровень РР составлял 6,0 % случаев, среди которых в 25,9 % лиц определяли первичную медикаментозную резистентность, которая свидетельствует о передаче туберкулеза здоровой популяции. Результаты лечения больных с РР были в 3 раза ниже по показателю излечения, чем у больных МРТБ. На протяжении основного курса лечения умерло 22,2 % пациентов. Показатель

прерванного лечения был в 2,9 раза выше, чем у больных МРТБ. Проведенные данные исследования указывают на необходимость разработки мер профилактики по возникновению такого туберкулеза и методов лечения.

Оценивая социальные особенности больных ХРТБ, Филинюк О.В. с соавт. (2008) установили, что 63,3 % больных – это трудоспособное население, 26,5 % - в прошлом находились в местах лишения свободы, 48,3 % - с синдромом алкогольной зависимости, 69,4 % - злостные курильщики, 51,4 % - не имели семьи.

Анализ клинического материала Соколовым Г.Б. с соавт. (2006) свидетельствует о преимуществе среди больных лекарственно-резистентным туберкулезом социально дезадаптированных больных (65,7 %).

Много исследователей указывают, что эффективность терапии больных ХРТБ зависит от количества препаратов, к которым определяется резистентность [39]. При этом, Ильина Т.Я. с соавт. (2003) [39] установили, что лечение рецидивов при всех вариантах резистентности МБТ приводило к менее благоприятным результатам, чем у больных ВДТБ. Наилучшие результаты получают при лечении монорезистентного туберкулеза.

По данным Мишина В.Ю. (2009) [75], наиболее низкая эффективность лечения по темпам прекращения бактериовыделения установлена у больных деструктивным туберкулезом с резистентностью к HR. При этом 29,3 % больных после 6-ти месяцев лечения оставались бактериовыделителями. Основной причиной неэффективности химиотерапии в этом случае было расширение вторичной химиорезистентности, не только к основным препаратам, но и к резервным.

На сегодня, по данным многих исследователей [39, 54, 76, 99, 195], в мире наиболее распространенная резистентность МБТ к S – до 85,2 %; H и R – 64,8 и 66,7 %; к E – 11,1 %. Резистентность МБТ к H и S преобладает над резистентностью МБТ к R и E. Одновременная резистентность к 4-м

препаратам чаще встречается у пациентов, которые получали лечение раннее, чем у пациентов с первичной резистентностью.

Вишневский Б.И., Стеклова Л.Н. (2008) [13] отмечают быстрый рост лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулезом органов дыхания к офлоксацину (Ofx), что составило 31,1 % случаев.

ХРТБ является причиной снижения эффективности лечения больных и возникновение рецидивов, что составляет проблему, которая до этого времени не имеет тенденции к улучшению [3, 151, 196]. Возникновение резистентности МБТ к препаратам, которые используются при лечении туберкулеза, и появление РР во многих странах, стало серьезной проблемой общественного здравоохранения, что препятствует эффективной борьбе с этим заболеванием в мире.

Наиболее неблагоприятными в эпидемиологическом и клиническом плане среди больных ХРТБ является сохранения большого резервуара инфекции за счет наличия деструктивного процесса в легких. В этом случае значительно снижается эффективность химиотерапии, которая содействует формированию нового резервуара инфекции [75,76].

По данным Shin S.S. et al. (2010), главными факторами риска возникновения ХРТБ являются распространенные двусторонние деструктивные изменения в легких, предыдущее применение резервных ПТП, каждый последующий месяц неэффективного лечения по поводу МРТБ.

По данным литературы [38, 50, 51, 59, 60, 91, 132], на протяжении 2-х лет неэффективного лечения туберкулез легких приобретает хроническое течение с наличием фиброзных каверн, значительных казеозных изменений в легких и РР.

Таким образом, ХРТБ является неблагоприятным прогностическим признаком относительно взятия под контроль эпидемии туберкулеза, что обуславливает актуальность данной проблематики.

Туберкулез – это хроническое инфекционное заболевание, которое протекает с преимущественным внутриклеточным (в макрофагах) паразитированием МБТ [110]. Как известно, основным методом лечения больных туберкулезом легких является противотуберкулезная химиотерапия, которая характеризуется длительностью. При этом антимикобактериальная терапия не всегда бывает эффективной и не устраняет всех изменений, которые произошли в организме в результате заболевания, что не может обеспечить полноценного выздоровления. Одной из причин неэффективного лечения, по данным литературы, является недостаточная эффективность защитных механизмов. Другая причина – это развитие лекарственной устойчивости МБТ.

Как свидетельствуют литературные данные, у больных туберкулезом легких в процессе эффективной химиотерапии наряду отмечается нормализация иммунологических показателей. Но у части больных происходит замедленная регрессия специфического процесса, что связано с состоянием системы иммунитета.

В связи с этим, изучение состояния иммунного статуса у больных ХРТБ имеет большое значение для решения вопроса о рациональной химиотерапии, оценки течения и прогнозирования туберкулезного процесса. Формирование химиорезистентности МБТ и увеличение количества больных с иммунодефицитами различной этиологии создают новые проблемы перед фтизиатрами всего мира.

## **1.2. Противотуберкулезный иммунитет**

Иммунитет – это комплекс реакций, направленных на поддержку гомеостаза при встрече организма с агентами, которые расцениваются как инородные, независимо от того, образуются ли они в самом организме или поступают в него извне. Различают специфическую защиту и неспецифическую резистентность организма [14, 26, 45, 46].

Неспецифическая резистентность направлена на уничтожение любого инородного агента. К ней относятся: фагоцитоз, пиноцитоз, система комплемента, естественная цитотоксичность, интерфероны и другие гуморальные факторы защиты. От её состояния зависит результат начальной стадии инфекционно-воспалительного процесса. Поэтому, резкое и длительное её угнетение является неблагоприятным прогностическим признаком.

Как известно, в определении характера течения туберкулеза ключевую роль играют МБТ, их биологические свойства и массивность инвазии. Для туберкулеза характерно внутриклеточное паразитирование МБТ. При этом взаимодействие МБТ и макрофагов не всегда заканчивается гибелью микроба: частично разрушенные МБТ или с поглотившими их макрофагами, они разносятся по организму и могут подвергнуться вторичному фагоцитированию. Незавершенный фагоцитоз способствует вовлечению в процесс иммунизации большого числа лимфоидных клеток и ведет к диссеминации МБТ [32, 152].

На внедрение МБТ в организме человека развиваются реакции иммунной системы, в реализации которых участвуют клеточные элементы (лимфоциты, фагоциты, эозинофилы, базофилы и др.) и гуморальные факторы. Характер и интенсивность иммунных реакций зависят от дозы антигена, длительности воздействия и функционального состояния различных звеньев иммунной системы [14, 48, 135, 136, 175].

Распознавание антигена осуществляется макрофагами, дендритными клетками и В-лимфоцитами. Первую реакцию клеток на антиген и распознавание антигенов обеспечивают Toll-подобные рецепторы [146, 148, 197], которые находятся в макрофагах, дендритных и тучных клетках, эпителиоцитах. Их активация приводит к продукции гуморальных факторов.

Клеточные и гуморальные защитные реакции регулируют Т- и В-лимфоциты [186]. Основное значение в оценке иммунитета отводится выявлению выраженности нарушений в Т-клеточном звене, в котором



основными регуляторами иммунных реакций являются Т-хелперы и Т-супрессоры [22, 61, 104, 154, 167, 185].

На сегодня установлено, что специальных клеток, функциями которых было бы лишь угнетение иммунного ответа, не существует. При этом через продукцию цитокинов с противоположным характером действия Т-хелперов 1-го типа (Th1) подавляют функции Т-хелперов 2-го типа (Th2) и сдерживают развитие гуморального ответа, а Th2 подавляют проявление функции Th1 и поддержку реакций хронического воспаления [19, 22, 33, 83]. Другими словами, Th1 являются супрессорами для Th2 и наоборот. Такое динамическое равновесие функций Th1 и Th2 обеспечивает большую гибкость и пластичность иммунного ответа. С другой стороны, одновременное включение функций Th1 и Th2 тормозит развитие любой формы иммунного ответа и приводит к внешним признакам иммунологической недостаточности. Иммунитет типов 1 и 2 не строго отвечает клеточно-опосредованному и гуморальному иммунитету, поскольку функции Th1 стимулируют сдержанный уровень антителообразования, а функций Th2 – активно подавляют фагоцитоз. Установлено, что хронизация заболевания сопровождается активацией Th2 типа, которая сочетается с синтезом антител и формированием иммунопатологических проявлений.

Доказано, что преимущественно Th1 тип клеточного ответа ассоциируется с защитой и контролем над туберкулезной инфекцией. В то же время Th2 ответ преобладает у больных, который не способен надлежащим образом ответить на инфекцию, и они заболевают активным туберкулезом [48, 88, 93, 139, 140, 143, 169, 191].

В противотуберкулезной иммунной защите особая роль отводится фагоцитам, которые тесно взаимодействуют с лимфоцитами [101]. Сенсибилизированные лимфоциты осуществляют специфическое влияние на макрофаги. Вследствие этого фагоцитирующие клетки вовлекаются в очаг

повторного внедрения МБТ, усиливается их способность к перевариванию поглощенных МБТ, подавляется рост МБТ в очаге воспаления [32].

Воспалительная специфическая реакция сопровождается накоплением нейтрофильных гранулоцитов, проникновение которых в кровяное русло приводит к активации многих механизмов, что способствует увеличению клеточной инфильтрации и повреждению эндотелия [86, 117, 199]. Происходит развитие тромбоза капилляров, который способствует ограничению распространения патогенов в организме.

В механизме приобретенного противотуберкулезного иммунитета основную играют роль три основных фактора: гиперчувствительность замедленного типа, антителообразование и фагоцитоз [43, 46, 119, 139, 140, 142, 160, 165, 199]. Установлено, что существуют конкурентные отношения гиперчувствительности замедленного типа и антителообразования: высокий уровень антител угнетает клеточный ответ на специфический антиген [46, 139, 140].

Доказано, что при туберкулезе легких изменения в иммунной системе могут возникать в различных её звеньях [19]. При этом, у больных происходит переключение неспецифических реакций на специфический ответ [46, 139, 140].

Доказано, что степень нарушений иммунологической реактивности тесно коррелирует с клинико-рентгенологическими проявлениями туберкулеза и отражает тяжесть течения [46, 56, 105].

По данным литературы, изменения в иммунологическом статусе больных туберкулезом ассоциированы со снижением эффективности лечения [19, 86, 130, 140, 142]. Поэтому не исключено, что появление и размножение химиорезистентных форм МБТ в процессе стандартной химиотерапии, является следствием ослабления иммунного статуса организма.

Таким образом, развитие нарушения иммунной системы у больных туберкулезом легких может быть обусловлено с одной стороны токсическим

действием МБТ на иммунокомпетентные клетки, так и иммунодепрессивным действием антимикобактериальных препаратов, с другой.

Многие исследователи указывают на то, что отрицательное влияние на состояние иммунитета больных туберкулезом легких имеет и длительность специфической противотуберкулезной полихимиотерапии [86, 130, 140, 142]. Так, когда антимикобактериальная химиотерапия неэффективна, то, как правило, не происходит нормализации иммунных показателей, а у больных с прогрессирующим течением туберкулеза, состояние значительно ухудшается. И наоборот, прогрессирующее течение туберкулезного процесса с образованием множественных полостей распада, которые плохо подвергаются противотуберкулезной терапии, в значительной степени обусловлено состоянием иммунной системы, которая определяет развитие и течение заболевания [11].

Результатами исследования Кононовой Т.Е. (2010) [55] доказано, что при инкубации мононуклеарные лейкоциты *in vitro* с резервными ПТП происходит угнетение антиген-индуцированной секреции TNF-а (у больных ХРТБ при действии Ofx) в условиях антиген-опосредованной гиперпродукции цитокинов с противовоспалительной активностью (IL-4 у больных ХРТБ при действии Ofx, IL-10 и TGF- $\beta$  у больных ХРТБ при действии Ofx, Pas и Cm). Установлено, что мононуклеарные лейкоциты крови у больных инфильтративным туберкулезом легких *in vitro* более чувствительны к повреждающему действию Ofx, чем к Pas и Cm, что проявляется дисбалансом цитокинопродукции (повышением секреции IL-4 и снижением выработки TNF-а, увеличением числа лимфоцитарных клеток с низкой активностью сукцинатдегидрогеназы и активацией апоптоза лимфоцитов крови). Полученные данные указывают на то, что в развитии и характере течения заболевания большое значение играет интенсивность метаболизма иммунокомпетентных клеток, состояние их рецепторного аппарата, пролиферативная и цитокинсекретирующая активность, апоптоз, что формирует основу иммунных реакций. А избыточная продукция

противовоспалительных цитокинов способствует снижению эффективности процессов иммунологического надзора.

Серебряковым В.А. (2010) [106] проведено комплексное изучение *in vitro* влияния ПТП на реактивность мононуклеарных лейкоцитов, метаболизм и апоптоз лимфоцитов крови у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулёзом лёгких до начала лечения. Установлено, что ПТП способны *in vitro* оказывать модулирующее действие на антиген-индуцированную секрецию мононуклеарными лейкоцитами про- и противовоспалительных цитокинов, что проявляется как её активацией (IL-2 при действии R; IL-12 под влиянием H; IL-10 в присутствии Pas и TGFβ при действии Ofx, Pas и Cm), так и угнетением (IL-2 под влиянием H, IL-12 в присутствии R и Ofx, IL-10 и TGF-β при действии R, IFN-γ под влиянием R, E, Ofx и TNFα в присутствии Ofx). Установлено, что E, Ofx, Pas и Cm *in vitro* подавляют пролиферацию антигенспецифических лимфоцитов у больных с инфильтративным туберкулёзом; у больных ХРТБ *in vitro* интенсивность антиген-индуцированной секреции IFNγ (при действии R, E и Cm), IL-4 (под влиянием H, E, Ofx, Pas), TNFα (в присутствии Ofx) ниже, а секреция IL-12 (под влиянием H, Ofx, Pas и Cm), IL-10 (в присутствии H и Pas) выше, чем при лекарственно-чувствительном туберкулезе. Также установлено, что у больных туберкулёзом лёгких *in vitro* R обладает более выраженным иммуносупрессорным эффектом, чем H и E, что проявляется более высокой степенью угнетения антиген-индуцированной секреции IFNγ и более низким уровнем антиген-стимулированной продукции мононуклеарными лейкоцитами IL-12 при его действии, а иммуномодулирующий эффект Ofx *in vitro* более выражен, чем у Pas и Cm. При этом, иммунотропный эффект основных ПТП проявляется более значительным апоптоз-индуцирующим действием, повышением активности кислой фосфатазы в лимфоцитах и увеличением антиген-стимулированной секреции IL-4 *in vitro*, чем ПТП резервного ряда. Иммуномодулирующее действие резервных ПТП препаратов *in vitro*

характеризуется более высокой степенью подавления активности сукцинатдегидрогеназы и угнетением антиген-индуцированной TNF $\alpha$ -секреторной активности мононуклеарных лейкоцитов.

По данным литературы [139, 140], бурное прогрессирование туберкулеза часто сопровождается экссудативный характер воспаления с гиперпродукцией антител и снижением показателей клеточного ответа, а при преобладании продуктивного – отрицательным гуморальным ответом. Для прогрессирующего туберкулеза характерно: сниженная выраженность клеточных реакций и высокий уровень антител [135]

На сегодня доказано, что патологические отклонения в реакциях иммунитета определяют особенности патогенеза многих заболеваний, и в связи с этим, могут быть связаны в значительной мере с нарушением продукции цитокинов [53]. В норме цитокины осуществляют взаимосвязь между неспецифической резистентностью организма и специфической защитой (иммунитетом) [1].

Установлено, что для распространенных, прогрессирующих форм туберкулеза характерен выраженный дефицит Т-лимфоцитов с угнетением их функциональной активности, а при ограниченных формах туберкулеза нарушение иммунитета минимальны [56]. В меньшей степени изучены у больных туберкулеза изменения продукции цитокинового профиля, принимающих участие в развитии воспаления и иммунного ответа, особенно у больных ХРТБ.

### **1.3. Роль цитокинов и клеток лейкоцитарной формулы в формировании иммунных реакций при химиорезистентном туберкулезе легких**

Цитокины – это эндогенные медиаторы, которые регулируют интенсивность и длительность иммунно-воспалительного ответа при многих заболеваниях [1, 8, 23, 27, 41, 74, 159, 207]. Доказано, что дефицит цитокинов содействует развитию ряда заболеваний, а их нормальное содержание

усиливает резистентность организма к инфекциям [24, 30]. Они обеспечивают тесную связь между разными группами клеток.

Стимуляторами образования цитокинов могут быть разные раздражители, а действие их самих неспецифическое. В настоящее время описано более 300 цитокинов, которые образуют самостоятельную систему регуляции иммунной системы [1, 41, 109].

Установлено, что цитокины обеспечивают последовательность и завершенность иммунного ответа [41, 147]. Каждый цитокин имеет определенную направленность действия; дефект одного компенсируется наличием других, которые выполняют подобную функцию, чем и определяется сбалансированность цитокинового профиля.

Важным является тот факт, что большинство цитокинов это не только эндогенные регуляторы иммунных реакций, но и ключевые факторы, которые индуцируют воспалительную реакцию и острофазный ответ организма, могут совершать иммунопатологическое действие на клетки и ткани.

При этом, особенностью цитокинов является то, что они сами не могут проявлять влияние на инородные антигены и служат исключительно для передачи информации от одной иммунной клетки другим [41, 147]. Поэтому без участия цитокинов невозможно развитие нормального иммунного ответа.

Таким образом, цитокины являются той системой, которая регулирует весь комплекс защитных реакций организма при проникновении патогенов.

На сегодня существует довольно много подтверждений патогенетической роли цитокинов и дисбаланса в их системе при заболеваниях органов дыхания [21, 66, 68]. При этом наиболее важным диагностическим и прогностическим критерием является дисбаланс соотношения  $\gamma$ -интерферона (INF- $\gamma$ ) и IL-10 (интерлейкин): при нарастании степени тяжести состояния больного и распространении воспалительного процесса в легких соотношения их сывороточного уровня с 1:1 изменяется в сторону превалирования ответа Th2 типа (1:50 – 1:100), что свидетельствует о развитии глубокого дефекта

клеточной иммунной защиты. Это доказывает то, что важным патогенетическим звеном неблагоприятного течения и прогноза при пневмониях является ранняя гиперактивация продукции фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и IL-10 на фоне депрессии маркеров клеточной иммунной защиты IL-2, INF- $\gamma$ .

Таким образом, при тяжелом течении бронхолегочной патологии развивается иммунодефицит, связанный с секрецией и выделением большого количества биологически активных соединений, которые поддерживают воспалительную реакцию в легочной ткани, что приводит к еще большему повреждению. Поэтому, ранняя и избыточная продукция противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-4 может стать патогенетическим фактором развития нозокомиальной инфекции.

В литературе существуют данные о стимулирующем влиянии цитокинов на рост бактерий [66]. Так, грамотрицательные бактерии могут вызвать чрезмерную активацию и быстрое истощение клеток иммунной системы, которая в дальнейшем приводит к шедингу рецепторов с поверхности клеток и развития синдрома иммунологического парализиса [21].

По данным литературных источников, у больных туберкулезом органов дыхания нередко определяются значительно ниже уровень цитокинов, которые синтезируются Th1 типом клеточного ответа, и превалируют цитокины Th2 типа [33, 61, 83, 105, 112, 159, 198].

Туберкулез относят к интерлейкин-зависимым иммунодефицитам с выраженными изменениями в цитокиновой системе, в результате чего нарушается количественный баланс регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов [16, 87, 108, 135, 136, 139, 140, 143, 191].

Установлено, что основная протективная роль в иммунном ответе, направленном против внутриклеточных паразитов (в том числе и МБТ), принадлежит клеточным механизмам [48, 61, 70]. Поэтому, на этом этапе от цитокинов зависит, по которому пути иммунная система человека будет

реагировать на проникновение МБТ [32, 33, 182, 184, 201]: с преимуществом антител (гуморальной) или с преимуществом клеточных реакций (гиперчувствительности замедленного типа).

При туберкулезной инфекции главная роль принадлежит в первую очередь макрофагам (мф) и лимфоцитам (лф) [32, 82, 115, 152, 160, 166, 184]. Макрофагам присуща полифункциональность в регуляции многих систем организма. Иммунорегуляторные возможности макрофагов реализуются путем продукции и секреции цитокинов, и с помощью экспрессии на клеточной мембране рецепторов для цитокинов. Поэтому цитокины модулируют свойства и активность макрофагов, а макрофаги контролируют работу цитокиновой сети [8, 10, 32]. Основными цитокин-зависимыми функциями макрофагов являются: иммуностимулирующая, противовоспалительная и иммуносупрессивная.

К макрофагальным цитокинам относятся клетки субпопуляции Th1 типа, которые продуцируют провоспалительные цитокины – IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  и принимают участие в неспецифической цепи противотуберкулезной защиты организма [32, 45, 48, 103, 128]. Эти цитокины являются медиаторами воспаления и деструкции тканей, усиливают клеточный и ингибируют гуморальный иммунитет [56]:

- содействуют хемотаксису клеток воспаления,
- увеличивают их адгезивность к эндотелию капилляров, которые окружают место проникновения патогенов, активируют микробоцидность и цитотоксичность макрофагов и лейкоцитов,
- препятствуют распространению возбудителя инфекции в организме путем тромбирования капилляров,
- повышают температуру тела,
- уменьшают порог реактивности ЦНС,
- вызывают продукцию острофазных белков,
- активируют гормоны гипоталамо-гипофизарной системы,
- содействуют неоваскуляризации и образованию рубцовой ткани.



Установлено, что одной из главных причин неблагоприятного течения туберкулеза легких является неконтролируемая, повышенная продукция провоспалительных цитокинов, с действием которых связывают прогрессирование специфического процесса и развитие бактериально-токсичного шока [46, 56, 64].

Выявлено, что цитокины IL-6 и TNF- $\alpha$  способны усиливать экспрессию тканевых факторов, снижать экспрессию тромбомодулина, стимулировать синтез пламиногена, что на фоне вазоконстрикции артериол приводит к нарушению микроциркуляции, развитию гипоксии и недостаточности энергообеспечения тканей, некротическим и апоптотическим процессам в очаге воспаления [6].

Таким образом, цитокины втягиваются в инфекционно-воспалительный процесс на уровне иммунных механизмов и эффекторного звена, запуская последовательную цепь реакций, что проявляется в нарушении микроциркуляции, возникновении гипоксии, альвеолярного и интерстициального отека, повреждении метаболической функции органов. Указанные нарушения определяют течение, тяжесть и результат патологического процесса.

Провоспалительные цитокины осуществляют активирующее влияние на новые популяции клеток (моноциты (мц), нейтрофилы, естественные киллеры), привлекая их в очаг воспаления [65, 85, 101, 104, 154, 178, 198, 208]. Установлено, что при туберкулезе с одной стороны наблюдается активация мц периферической крови, из другого выраженное нарушение их регуляторной активности, которая рассматривается в качестве одной из причин дефекта антиген специфической Т-клеточного ответа.

В противотуберкулезной защите IL-2 принимает участие в реакциях гиперчувствительности замедленного типа, индуцирует пролиферацию Т-лф, активирует цитотоксичные Т-клетки, мц, мф, которые повышают синтез и секрецию IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$  [115, 170, 190, 202]. Основным результатом

действия IL-2 на стимулированные антигеном клетки является обеспечение их пролиферации, которые определяют данный цитокин в качестве типичного ростового фактора клеток лимфо-миелоидного комплекса. По литературным данным, установлена прямая зависимость между уровнем антител к IL-2 и активацией Т-клеток в сыворотке крови больных туберкулезом [64, 154].

По данным исследования Хасанова Р.Р. с соавт. (2009), установлено, что у больных ХРТБ уровень стимулированной продукции IL-2 ниже, а резерв IL-2-секретирующей реактивности лф крови выше, чем у больных туберкулезом легких с сохраненной медикаментозной чувствительностью МБТ. Также, ими выявлено, что стимуляция продукции эндогенного IL-2 лимфоцитами крови достигается лишь при ХРТБ.

Данные Сахаровой И.А. с соавт. (2006) [100], также свидетельствуют о том, что у больных ХРТБ определяется снижение продукции IL-2, что указывает на угнетение у этих больных клеточного иммунного ответа.

По данным Кноринга Б.Э. с соавт. (1999) [47], такие изменения в большей мере наблюдаются при диссеминированном туберкулезе легких, что является иммунологическим обоснованием частой реактивации специфического процесса и отвечает отсутствию клинико-рентгенологической динамики в условиях интенсивной химиотерапии в 40,9 % больных диссеминированным туберкулезом легких.

По данным Law K. et al. (1996), в экспериментальном туберкулезе при монотерапии изониазидом определяется слабая активность IL-2 и повышенный синтез IL-6. По данным других авторов, при распространенных легочных процессах с выраженными симптомами туберкулезной интоксикации определяется супрессия продукции IL-2 и повышение IL-6 [103, 157].

По многообразию клеточных источников продукции и мишеней биологического действия, IL-6 является одним из наиболее активных цитокинов, который принимает участие в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции. IL-6 отвечает за синтез таких острофазных белков,

как С-реактивный белок и фибриноген, что создает условия для активации фагоцитоза. При этом активный синтез IL-6 начинается сразу после влияния на клетки бактерии и разные медиаторы, указывая на то, что данный цитокин принадлежит к категории ранних медиаторов. Такое свойство имеет особое значение в быстром формировании реакции организма на внедрение бактерии или при повреждении ткани [146, 177].

IL-6 продуцируется активированными мф, эндотелиальными клетками, активированными Т-клетками и рядом клеток, которые не являются иммунocyтaми [115]. Он является многофункциональным цитокином и влияет на разные органы и системы: кровь, печень, иммунную систему, имеет пирогенный эффект и др. Повышение уровня IL-6 в крови наблюдается при многих патологических состояниях, тяжелых воспалительных процессах. Его используют в качестве маркера для ранней оценки тяжести многих заболеваний.

IL-6 ингибирует продукцию TNF- $\alpha$  и завершает развитие воспалительного процесса. По данным литературы, спонтанная секреция IL-6 повышается уже на ранних этапах развития туберкулеза и сохраняется на протяжении всего его развития [154]. Доказано, что одной из причин при туберкулезе легких преобладания гуморального ответа является повышенная секреция IL-6.

TNF- $\alpha$  проявляет подобную активность, как и IL-2, относительно воспалительной реакции, иммунных и опухолевых процессов. TNF- $\alpha$  – это пироген [7, 69, 190]. Под его влиянием резко увеличивается синтез мф и нейтрофилами перекиси водорода и других свободных радикалов. TNF- $\alpha$ , являясь хемоаттрактантом для гранулоцитов, обеспечивает их миграцию в очаг воспаления с активацией функции нейтрофильных гранулоцитов: фагоцитоз, окислительный взрыв, где грануляцию лизосомальных ферментов и бактерицидных факторов. При хроническом воспалении TNF- $\alpha$  активирует катаболические процессы, чем и содействует развитию кахексии [170].

Поэтому, нейтрализация TNF- $\alpha$  приводит к потере контроля за развитием хронической инфекции. Этот цитокин является основным в контроле за внутриклеточно расположенными возбудителями.

Секретируется TNF- $\alpha$  активированными мф и мц, Т-лф, нейтрофилами [69, 171, 202]. Активация макрофагов лимфоцитами может содействовать ограничению инфекции [126]. По данным литературы [192, 172] TNF- $\alpha$  связывается со специфическими рецепторами (рецепторами клеточной гибели), что инициирует апоптоз.

С TNF- $\alpha$  связывают развитие механизмов защиты при туберкулезном процессе [98, 173, 205]. Он стимулирует миграцию клеток воспаления в место инфекции, формирование специфической гранулемы.

По данным Lin P.L. et al. (2007) [181], при сниженном уровне TNF- $\alpha$  у человека повышается чувствительность к туберкулезу.

Экспериментально доказано, что у мышей с генетически отсутствующим TNF- $\alpha$  не происходит миграция воспалительных клеток в зону инфекции и не образовывается гранулема, а развивается генерализованный туберкулез, который приводит к быстрой смерти [155].

Также он непосредственно стимулирует макрофаги, которые поглощают и убивают МБТ путем продукции оксида азота и других факторов.

Поэтому TNF- $\alpha$  является критическим цитокином для контроля за микобактериальной инфекцией и его роль не может выполняться другими цитокинами. Повышенный его синтез может вызвать иммунопатологию, но его нейтрализация реактивирует латентные и хронические инфекции.

По данным литературы, высокая концентрация TNF- $\alpha$  с одной стороны является проявлением защитной реакции иммунной системы, а с другой – имеет негативное действие, которое проявляется лихорадкой, тканевыми повреждениями, лейкоцитозом у больных туберкулезом [183].

По данным Tracey D. et al. (2008), высокая концентрация TNF- $\alpha$  часто вызывает микрососудистую гиперкоагуляцию и гемодинамические нарушения.

Существуют данные, что TNF- $\alpha$  может быть маркером прогрессирования активного туберкулезного процесса [206, 211]. Некоторые исследователи получили данные, что уровень продукции TNF- $\alpha$  коррелирует с наличием деструктивного процесса в легких и ассоциируется с преобладанием клеточного типа иммунного ответа [98]. Некоторые авторы считают [6], что недостаточность TNF- $\alpha$  приводит к развитию диссеминации.

По мнению многих авторов [115], IL-6 и TNF- $\alpha$  скапливаются в крови при интенсивных воспалительных процессах и адекватно отражают их течение.

Клетки субпопуляции Th2 типа противовоспалительные цитокины IL-4 и IL-10 – усиливают гуморальный и подавляют клеточный иммунитет за счет ингибции продукции провоспалительных цитокинов [107, 153]. Также, они обеспечивают последовательность этапов, сбалансированность и возможность завершения иммунного ответа. Нарушение их продукции, секреции и рецепции приводит к глубоким дефектам антиинфекционной защиты и усиливают прямое повреждающее действие их токсинов на легочную ткань.

По данным исследований, в результате альтернативной активации, в присутствии IL-4, макрофаго-дендритные клетки способные не только активировать, но и подавлять Т-клеточные иммунные реакции [85]. Функциональной особенностью альтернативно активированных макрофагов является усиленная продукция IL-10 и снижение антигенпрезентирующей функции [107]. Такой функциональный дефект этих макрофагов может быть обусловлен как прямым влиянием МБТ, так и индуцируемыми токсинами МБТ генерацией иммуносупрессорных макрофагов из мц.

Противовоспалительное действие IL-4 происходит за счет ингибирования секреции IL-6 и TNF- $\alpha$ . Установлено, что IL-4 содействует пролиферации и дифференциации В-клеток, и костимуляторной активации [180]. По отношению к Т-клеткам IL-4 выступает в качестве костимулятора пролиферации: достаточно подействовать на В-клетки одним из специфических для них индукторов активации, как определяется резкое повышение пролиферации IL-4.

Установлена достоверная связь уровней IL-4 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови и супернатанте печени с клиническими показателями, которые отражают активность системного воспалительного процесса [155, 176]. По данным Rook G.A. (2007) [200], IL-4 повышает токсичность TNF- $\alpha$ , что приводит к фиброзу легких.

Повышенная продукция IL-10 вызывает снижение антигенспецифического иммунного ответа при туберкулезе вследствие смещения баланса в сторону Th 2 [107]. При туберкулезе IL-10 вызывают супрессорное действие на макрофаги. Доказано, что антитела к IL-10 усиливают пролиферативный ответ Т-лф на антигены МБТ *in vitro*. IL-10 является важнейшим компонентом защиты организма от действия эндотоксина и проявляет свое действие, блокируя синтез или эффекты ранних провоспалительных медиаторов (TNF- $\alpha$ ) [7]. Выявлена обратная зависимость между объемом фагоцитарного резерва, степенью интоксикации и концентрацией IL-10, указывая на то, что данный цитокин является мощным ингибитором процесса фагоцитоза и функциональной активности лейкоцитов. Поэтому, прогностически неблагоприятным в динамике заболевания является высокое содержание IL-10.

По данным исследований Сахаровой И.А. с соавт. (2006) [100], при росте химиорезистентности МБТ иммунный ответ развивается преимущественно по гуморальному типу, тогда как клеточный иммунный ответ подавляется. При этом, они установили, что максимальное угнетение клеточного иммунного ответа наблюдается у больных с мультирезистентными штаммами МБТ. Такие изменения иммунного ответа и изменения цитокинового профиля при нарастании химиорезистентности МБТ отражают тяжесть специфического процесса.

Доказано, что в противотуберкулезной защите важную роль играют и нейтрофильные гранулоциты [22, 40, 64, 65], которые защищают организм от проникновения у него МБТ. Заражение нейтрофилов МБТ вызывает их

быструю гибель вследствие апоптоза, что является важным защитным механизмом и приводит к удалению зараженных клеток из очага воспаления и усиливает активность тканевых макрофагов [6]. Активированные нейтрофильные гранулоциты способны синтезировать широкий спектр цитокинов, которые принимают участие во взаимодействии клеток иммунной системы, проявляя паракринное и аутокринное действие. Установлено, что они, под каскадным влиянием цитокинов, способны:

- менять свой количественный и субпопуляционный состав,
- перестраивать свою функциональную активность,
- продуцировать многочисленные медиаторы воспалительных реакций, с помощью которых они совершают иммунорегуляторное влияние на компетентные иммунитеты, активно вмешиваясь в работу системного и местного иммунитета.

В литературе описаны синтез и продукция активированными нейтрофилами TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6 [145].

Поскольку кинетика и количество продукции цитокинов разные в зависимости от микросреды, то дифференциация их может влиять на путь, которым клетки отвечают на проникновение МБТ.

Подытоживая выше сказанное, можно утверждать, что у больных туберкулезом легких продукция цитокинов тесно связана с особенностями течения специфического процесса.

Так, у больных с наиболее тяжелым течением туберкулеза происходят глубокие цитоморфологические и функциональные нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, следствием чего является значительное замедление процессов регрессии патологических изменений в легких [112, 114, 130, 138, 143]. Провоспалительный макрофагальный цитокин IL-6 обеспечивает формирование гранулемы и элиминации МБТ [62]. Продукция противовоспалительного цитокина IL-4 в ответ на проникновение МБТ может замедлить иммунный ответ и ограничить повреждение легочной

ткани вследствие торможения чрезмерной воспалительной реакции. При этом чрезмерная продукция IL-4 вызывает прогрессирование туберкулеза через недостаточный иммунный воспалительный ответ [144]. IL-2 – является важным провоспалительным цитокином, который стимулирует пролиферацию и дифференцировку активированных Т-лимфоцитов в цитотоксические клетки, стимулирует естественные киллеры [103]. Гиперпродукция цитокинов служит причиной развития ряда патологических состояний, которые сопровождаются развитием массивной деструкции тканей. Поэтому, баланс между воспалением и протекторным иммунным ответом определяет прогноз специфической инфекции.

Итак, учитывая данные литературы, можно сделать вывод, что на сегодня много исследователей изучали цитокиновую регуляцию иммунного ответа при туберкулезе. При этом, при инфекционных поражениях легких основными провоспалительными цитокинами, которые определяют иммунные реакции являются TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, противовоспалительными – IL-4, IL-10. Уровень этих цитокинов отражает специфические иммунные реакции, которые могут быть использованы для диагностической (оценка степени тяжести) и прогностической (прогрессирование заболевания) цели у больных химиорезистентным туберкулезом [9, 28, 64, 94, 102, 128, 137, 144, 193]. Состояние цитокинового профиля у больных ХРТБ в литературе освещены недостаточно [64]. Мы изучали концентрацию именно этих цитокинов в периферической крови с целью установления любых характерных особенностей, что стало одной из задач нашего исследования.

Таким образом, изучение цитокинового профиля у больных химиорезистентным туберкулезом легких может быть диагностическим критерием тяжести течения и прогрессирования специфического процесса у данной категории больных, что позволит повысить эффективность лечения.

По данным литературы, разные формы распространенного деструктивного туберкулеза легких являются самостоятельными процессами,



которые развиваются на фоне изначально выраженной иммунной недостаточности, которая создает предпосылки для быстрого формирования больших казеозно-деструктивных изменений и бурного размножения высоковирулентной бактериальной популяции [42, 52, 62, 63, 112]. В это время одним из ключевых факторов склонности к развитию туберкулезной инфекции считается снижение эффективности иммунного надзора организма. При этом, ведущая роль в формировании специфических и неспецифических реакций организма, определении его резистентности и реактивности принадлежит системе крови.

## **2. СОБСТВЕННЫЕ МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

### **2.1. Материалы и методы исследования**

Целью работы было выявить особенности иммунитета у больных ХРТБ в зависимости от типа специфического процесса, клинической формы и профиля резистентности МБТ по состоянию цитокинового профиля, показателям лейкоцитарной формулы и интегральных гематологических индексов иммунологической толерантности организма. Оценить корреляционные взаимосвязи показателей цитокинового профиля с показателями лейкоцитарной формулы и гематологическими лейкоцитарными индексами. Определить иммунологические параметры прогнозирования течения ХРТБ.

Из числа больных, рандомизировано методом случайных чисел, отобраны 60 больных ХРТБ, у которых изучали: концентрацию провоспалительных (IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), показатели лейкоцитарной формулы с расчетом интегральных гематологических лейкоцитарных индексов иммунологической толерантности организма. Значение аналогичных показателей сравнивали с таковыми у 30 здоровых добровольцев.

Деструктивный процесс в легких и бактериовыделение диагностировано у всех больных ХРТБ. Туберкулезный процесс был достоверно чаще распространенным, который установлено у 45 больных (75,0 %) с поражением одного или обоих легких ( $\chi^2=15,01$ ;  $P<0,001$ ).

Больные в группах не отличались по возрасту и полу (табл. 2): в обеих группах преобладали мужчины молодого и среднего возраста. Средний возраст среди больных ХРТБ составил ( $43,4 \pm 1,7$ ) лет, среди здоровых добровольцев ( $39,3 \pm 1,6$ ) лет.

Таблица 2

## Распределение групп по полу и возрасту

Показатель	Здоровые доноры, n (30)		Больные ХРТБ, n (60)	
	абс.	%	абс.	%
Мужчины	23	76,6	47	78,3
Женщины	7	23,4	13	21,7
Средний возраст, лет	39,3 ± 1,6		42,6 ± 1,7	

При распределении больных ХРТБ по типам специфического процесса установлено, что больных с впервые диагностированным туберкулезом легких (ВДТБ) было 24 (40,0 %), с рецидивами специфического процесса (РТБ) – 18 (30,0 %) и с хроническим процессом (ХТБ) – 18 (30,0 %).

Среди больных ХРТБ достоверно преобладала инфильтративная форма туберкулеза (ИТ) – в 32 (53,3 %), у остальных пациентов – диссеминированная (ДТ) у 12 (20,0 %) и фиброзно-кавернозная (ФКТ) 16 (26,6 %), ( $\chi^2=12,9$ ;  $P<0,005$ ).

При распределении клинических форм туберкулеза по типам специфического процесса (табл. 3), установлено, что среди больных с ВДТБ достоверно преобладал ИТ ( $\chi^2=15,8$ ;  $P<0,0001$ ), при РТБ – ДТ ( $\chi^2=3,8$ ;  $P<0,05$ ), при ХТБ – ФКТ ( $\chi^2=15,8$ ;  $P<0,001$ ).

Таблица 3

## Распределение клинических форм туберкулеза по типам специфического процесса у больных ХРТБ

Тип специфического процесса	Клиническая форма					
	ИТ, n (32)		ДТ, n (12)		ФКТ, n (16)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВДТБ, n (24)	17	70,8*	5	20,8	2	8,4
РТБ, n (18)	13	72,2*	5	27,8		
ХТБ, n (18)	2	11,1	2	11,1	14	77,8*

Примечание. \* - достоверное отличие ( $\chi^2$ ) между клиническими формами в пределах одного типа специфического процесса.

Оценка профиля резистентности МБТ позволила установить, что достоверно преобладала мультирезистентность (МРТБ) – у 34 (56,7 %), чем монорезистентность (МР) – у 5 (8,3 %) и полирезистентность (ПР) – у 21 (35,0 %), ( $\chi^2=21,1$ ;  $P<0,001$ ). При этом среди больных ХРТБ с МРБТ расширенная медикаментозная резистентность (РР) имела место у 18 больных (30,0 %). При распределении профилей резистентности МБТ в зависимости от типа специфического процесса (табл. 4) установлено, что МР во всех случаях диагностирована при ВДТБ, ПР почти с одинаковой частотой имела место при всех типах специфического процесса.

Таблица 4

**Распределение профилей резистентности МБТ в зависимости от типа специфического процесса у больных ХРТБ**

Профиль резистентности МБТ	Тип специфического процесса					
	ВДТБ, n (24)		РТБ, n (18)		ХТБ, n (18)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>МР, n (5)</b>	5	100,0				
<b>ПР, n (21)</b>	8	38,1	7	33,3	6	28,6
<b>МРТБ, n (16)</b>	8	50,0	5	31,2	3	18,8
<b>РР, n (18)</b>	3	16,7	6	33,3	9	50,0

Примечание. \* - достоверное отличие ( $\chi^2$ ) между клиническими формами в пределах одного профиля резистентности МБТ.

При распределении клинических форм туберкулеза в зависимости от профиля резистентности МБТ (табл. 5), установлено, что среди всех больных с МР определялся ИТ, с ПР достоверно преобладал ИТ ( $\chi^2=5,99$ ;  $P<0,05$ ). При МРТБ и РР достоверного различия между клиническими формами не установлено.

**Распределение клинических форм туберкулеза в зависимости от профиля резистентности МБТ у больных ХРТБ**

Профиль резистентности МБТ	Клиническая форма					
	ИТ, n (32)		ДТ, n (12)		ФКТ, n (16)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>МР, n (5)</b>	5	100,0				
<b>ПР, n (21)</b>	12	57,1*	3	14,3	6	28,6
<b>МРТБ, n (16)</b>	8	50,0	5	31,3	3	18,6
<b>РР, n (18)</b>	7	38,9	4	22,2	7	38,9

Примечание. \* - достоверное отличие ( $\chi^2$ ) между клиническими формами в пределах одного профиля резистентности МБТ.

Исследование цитокинового профиля, а именно, уровней интерлейкинов IL-2, IL-6, IL-4, IL-10 и туморнекротического фактора альфа (TNF- $\alpha$ ) проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов “Ani Biotech Oy, Orgenium Laboratories Busines Unit” (Finland). Все показатели определялись в пкг/мл. Материалом для определения системы цитокинов была сыворотка крови.

Используя показатели лейкоцитарной формулы, проводили расчет интегральных гематологических индексов иммунологической толерантности организма [25, 80, 89, 96]:

**1. Индекс сдвига нейтрофилов (ИСН)** – отношение всех несегментированных форм лейкоцитов к сегментированным:

$$\text{ИСН} = (m + \text{ю} + \text{п}) / c = \text{в норме } 0,05 - 0,08$$

Степень тяжести заболевания по ИСН: тяжелая степень – индекс от 1,0 и выше; средней тяжести – 0,3-1,0; легкой тяжести – не более 0,3.

**2. Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК)** – свидетельствует об активности воспалительного процесса и нарушении иммунологической

реактивности, и не зависит от общего количества лейкоцитов крови (по Н.И. Яблучанскому с соавт., 1983):

$$\text{ИСЛК} = \text{эф} + \text{бф} + \text{нф} \times (\text{с} + \text{п} + \text{ю} + \text{мц}) / \text{мц} + \text{лф} = \text{в норме } 1,96.$$

**3. Индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ)** - отражает соотношение неспецифичной и специфической защиты (Мустафина Ж.Г. с соавт., 1999):

$$\text{ИСНЛ} = \text{п} + \text{с} / \text{лф} = \text{в норме } 2,47.$$

**4. Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ)** - позволяет дифференцировать аутоинтоксикацию и инфекционную интоксикацию (по Н.И. Яблучанскому с соавт., 1983).

$$\text{ИЛГ} = \text{лф} \times 10 / \text{мц} + \text{ю} + \text{п} + \text{с} + \text{эф} + \text{бф} = \text{в норме } 4,56.$$

**5. Индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ)** - позволяет судить о соотношении компонентов микрофагально-макрофагальной системы (Мустафина Ж.Г. с соавт., 1999).

$$\text{ИСНМ} = \text{п} + \text{с} / \text{мц} = \text{в норме } 11,83.$$

**6. Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ)** - отражает взаимоотношение аффекторного и эффекторного звеньев иммунологического процесса (Мустафина Ж.Г. с соавт., 1999).

$$\text{ИСЛМ} = \text{лф} / \text{мц} = \text{в норме } 5,34.$$

**7. Индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ)** - отражает взаимоотношение процессов гиперчувствительности немедленного и замедленного типов иммунологического процесса (Мустафина Ж.Г. с соавт., 1999).

$$\text{ИСЛЭ} = \text{лф} / \text{эф} = \text{в норме } 8,73.$$

**8. Индекс иммунореактивности (ИРР) по Д.О. Иванову (2002)** - отражает функциональное состояние иммунной системы и эффективность проведенной терапии.

$$\text{ИРР} = \text{лф} + \text{эф} / \text{мц} = \text{в норме } 13,5.$$

Где, м – миелоциты, ю – юные нейтрофилы, лф - лимфоциты, мц – моноциты, пл. кл – плазматические клетки, п – палочкоядерные нейтрофилы, с – сегментоядерные нейтрофилы, лф – лимфоциты, эф – эозинофилы, бф – базофильные лейкоциты.

## **2.2. Статистическая обработка результатов исследования**

Результаты исследования обработаны современными методами анализа на персональном компьютере с использованием статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № AXXR712 D833214FAN5) [120].

Полученный в ходе исследования цифровой материал в каждой отдельной выборке был проверен и подтвержден на нормальное распределение величин (9,7 % отклонений от среднего показателя было меньше 3-х  $\sigma$ ;  $\frac{2}{3}$  отклонений были меньше, чем одна  $\sigma$  и половина их была меньше за 0,625  $\sigma$ ).

По полученным результатам выбор метода дальнейшей статистической обработки данных для подтверждения достоверности результатов [118]. Данные показателей обрабатывались и исчислялись по параметрическим и непараметрическим методам вариационной статистики с помощью интегрированного пакета для статистического анализа «Excel». Обсчитывались и определялись: средняя арифметическая показателя, среднеквадратичное отклонение. Сравнение средних групповых значений и оценка достоверностей отличий определялись с применением t-критерия Стьюдента. Два показателя, которые сравнивались, считали клинически эквивалентными, если 95,0 % доверительный интервал находился в пределах  $\pm 5,0$  % различия отношения показателей, которые сравнивались [57].

Установление связи проводилось путем сравнения критериев  $\chi^2$  расчетного (сменного) и  $\chi^2$  критического (постоянного), которое равняется 3,84 [5]. В случае, если расчетное значение было больше критического, гипотезу о равенстве отбрасывали и принимали гипотезу о наличии существенной связи

между клиническими факторами (прогностическими критериями) и результатами исследования [Лапач].

С целью выявления функциональных взаимосвязей между группами исследуемых параметров применяли корреляционный анализ путем вычисления коэффициента ранговой корреляции  $r$  Спирмена. Сильная степень корреляционной связи отвечала значению в пределах от 1 до 0,7, средний – от 0,7 до 0,3, а слабый – от 0,3 до 0,1.

## **2.3. Результаты собственного исследования и их обсуждение**

### **2.3.1. Особенности состояния иммунитета у больных ХРТБ по показателям цитокинового профиля**

Доказано, что вторичная иммунная недостаточность при туберкулезе приводит к манифестации клинических признаков заболевания, его хронизации и возникновению резистентности к противотуберкулезным препаратам. При этом, главными регуляторами иммунитета выступают цитокины, определенное количество которых, необходимо для адекватного ответа и защиты при патологии легких [1, 8, 23, 27, 41, 74, 159, 207].

Туберкулез относят к интерлейкин-зависимым иммунодефицитам с выраженными изменениями в цитокиновом балансе, в результате чего нарушается количественный баланс регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов [16, 87, 108, 135, 136, 139, 140, 143, 191]. Поскольку при туберкулезе легких состояние цитокинового профиля определяет развитие и исход заболевания, то необходимо правильно оценить его особенности.

Анализ цитокинов (табл. б) показал, что у больных ХРТБ определялось достоверное повышение по отношению к здоровым донорам таких цитокинов: TNF- $\alpha$  в 37,3 раза ( $P < 0,005$ ), IL-6 – в 19,6 раз ( $P < 0,01$ ), IL-2 – в 2,5 раза, IL-10 – в 6,1 раз ( $P < 0,02$ ).



Таблица 6

**Цитокиновый профиль у больных ХРТБ**

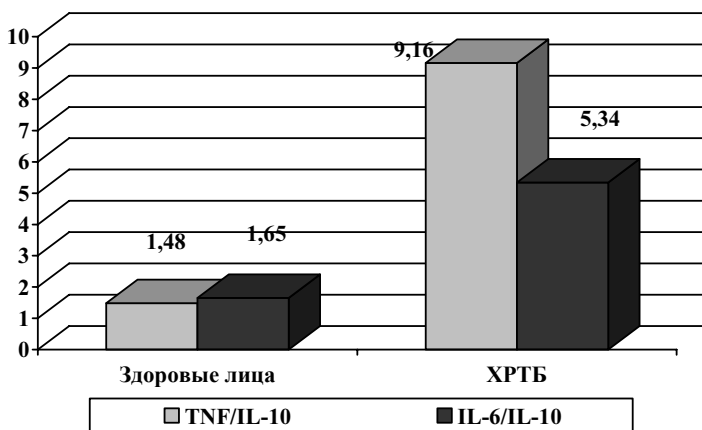
<b>Показатель</b>	<b>Здоровые лица, n (30)</b>	<b>Больные ХРТБ, n (60)</b>	<b>P</b>
TNF- $\alpha$	1,19 $\pm$ 0,12	44,37 $\pm$ 12,9	0,005
IL-6	1,32 $\pm$ 0,08	25,88 $\pm$ 10,2	0,01
IL-4	0,87 $\pm$ 0,08	1,71 $\pm$ 0,6	0,1
IL-2	1,59 $\pm$ 0,15	4,04 $\pm$ 0,8	0,005
IL-10	0,80 $\pm$ 0,06	4,84 $\pm$ 1,9	0,02

Исследование корреляционных взаимосвязей между показателями цитокинового профиля у больных ХРТБ установлено сильную прямую достоверную корреляцию между: TNF- $\alpha$  и IL-6 ( $r=0,682$ ;  $P<0,001$ ), TNF- $\alpha$  и IL-4 ( $r=0,592$ ;  $P<0,001$ ), TNF- $\alpha$  и IL-10 ( $r=0,668$ ;  $P<0,001$ ), IL-6 и IL-4 ( $r=0,951$ ;  $P<0,001$ ), IL-6 и IL-10 ( $r=0,973$ ;  $P<0,001$ ), IL-4 и IL-10 ( $r=0,940$ ;  $P<0,001$ ).

Доказано, что дисбаланс соотношения и чрезмерное повышение уровней TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-10 приводит к развитию иммуносупрессии на фоне дефицита Th1-лимфоцитов, активации гуморального звена иммунитета. Указанные факторы усугубляют воспаление, которое прогрессивно нарастает и влияет на выраженность клинико-лабораторных данных [15].

О состоянии баланса раннего и позднего провоспалительных цитокинов до противовоспалительного медиатора позволяет судить расчет коэффициентов TNF- $\alpha$ /IL-10 и IL-6/IL-10.

При анализе коэффициентов TNF- $\alpha$ /IL-10 и IL-6/IL-10 у больных ХРТБ установлено, что они в 6,2 и 3,2 раза, соответственно, выше по отношению к здоровым лицам (рис. 1). Это указывает на выраженный дисбаланс данных цитокинов с преобладанием продукции раннего провоспалительного цитокина – TNF- $\alpha$ .



**Рис.1. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов у больных ХРТБ**

Таким образом, у больных ХРТБ установлено наиболее выраженное повышение таких цитокинов, как TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-10. Установленные корреляционные взаимосвязи и выраженный дисбаланс указанных цитокинов, с преобладанием продукции раннего провоспалительного цитокина – TNF- $\alpha$  указывали на зависимость прогрессирования активности специфического процесса от роста показателей гуморального звена иммунитета, с его преобладанием и максимальным угнетением клеточного.

Анализ цитокинового профиля от типа специфического процесса позволил установить (табл. 7), что у больных ХРТБ определялся рост всех показателей исследуемых цитокинов по отношению к показателям здоровых доноров с выраженными реакциями специфического гуморального ответа на фоне угнетения клеточного. Однако достоверный рост этих показателей установлены в следующих случаях. Так определялся достоверный рост TNF- $\alpha$  при ВДТБ в 52,2 раза ( $P < 0,02$ ), при РТБ – в 53,3 раза ( $P < 0,02$ ), при ХТБ – в 19,5 раза ( $P < 0,005$ ); при РТБ – в 24,0 раза ( $P < 0,005$ ), при ХТБ – в 11,9 раза ( $P < 0,005$ ); IL-2 при ВДТБ в 2,7 раза ( $P < 0,04$ ), при ХТБ – в 3,2 раза ( $P < 0,05$ ); достоверное повышение IL-10 при РТБ – в 6,4 раза ( $P < 0,02$ ), при ХТБ – в 4,7 раза ( $P < 0,05$ ), что указывало на прогрессирование активности и тяжесть воспалительного

процесса. По данным литературы, у больных с ХТБ прогрессивное снижение TNF- $\alpha$  указывает на образование фокального некроза и распространение интерстициального фиброза.

Таблица 7

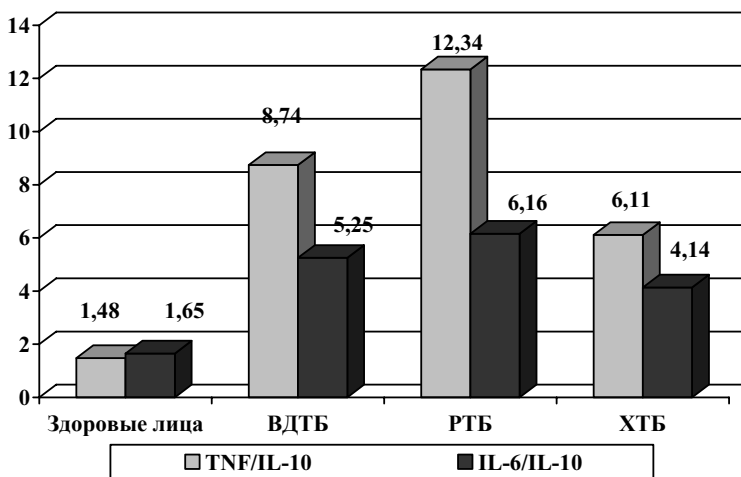
**Цитокиновый профиль у больных ХРТБ в зависимости от типа специфического процесса**

Показатель	Здоровые лица, n (30)	Тип специфического процесса		
		ВДТБ, n (24)	РТБ, n (18)	ХТБ, n (18)
TNF- $\alpha$	1,19 $\pm$ 0,12	*62,09 $\pm$ 27,52	*63,47 $\pm$ 27,88	*23,29 $\pm$ 8,04
IL-6	1,32 $\pm$ 0,08	37,33 $\pm$ 27,31	*31,69 $\pm$ 11,31	*15,78 $\pm$ 5,03
IL-4	0,87 $\pm$ 0,08	3,08 $\pm$ 1,81	1,35 $\pm$ 0,39	1,08 $\pm$ 0,26
IL-2	1,59 $\pm$ 0,15	*4,38 $\pm$ 1,44	2,61 $\pm$ 0,61	*5,04 $\pm$ 1,99
IL-10	0,80 $\pm$ 0,06	7,10 $\pm$ 5,16	*5,14 $\pm$ 1,88	*3,81 $\pm$ 1,78

Примечание: \* – достоверное отличие по отношению к здоровым лицам.

По данным коэффициентов TNF- $\alpha$ /IL-10 и IL-6/IL-10 у больных ХРТБ в зависимости от типа специфического процесса (рис. 2) установлено, что независимо от типа специфического процесса у всех больных наблюдался дисбаланс цитокинов с преобладанием продукции TNF- $\alpha$ .

Таким образом, у всех больных ХРТБ независимо от типа специфического процесса наблюдалось преобладание гуморального типа иммунитета. При этом наиболее глубокие нарушения в цитокиновом профиле в сторону гуморального звена зафиксировано среди больных с ВДТБ и РТБ с наивысшими показателями TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-10, выраженным дисбалансом цитокинов с преобладанием продукции TNF- $\alpha$ , указывая не только на преобладание гуморального иммунитета, но и на прогрессирование активности специфического процесса. Прогрессивное снижение TNF- $\alpha$  у больных с ХТБ указывало на образование фокального некроза и распространение интерстициального фиброза.



**Рис. 2. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов у больных ХРТБ в зависимости от типа специфического процесса**

Подтверждением выше указанного стал проведенный анализ корреляционных связей между показателями цитокинового профиля в зависимости от типа специфического процесса. Так, установлено достоверно высокие прямые корреляционные связи при ВДТБ между TNF- $\alpha$  и IL-6 ( $r=0,689$ ;  $P<0,001$ ), IL-4 ( $r=0,675$ ;  $P<0,001$ ) и IL-10 ( $r=0,696$ ;  $P<0,001$ ); IL-6 и IL-4 ( $r=0,991$ ;  $P<0,001$ ) и IL-10 ( $r=0,996$ ;  $P<0,001$ ); IL-4 и IL-10 ( $r=0,993$ ;  $P<0,001$ ). При РТБ между: TNF- $\alpha$  и IL-6 ( $r=0,899$ ;  $P<0,001$ ), IL-4 ( $r=0,934$ ;  $P<0,001$ ) и IL-10 ( $r=0,930$ ;  $P<0,001$ ); IL-6 и IL-4 ( $r=0,869$ ;  $P<0,001$ ) и IL-10 ( $r=0,877$ ;  $P<0,001$ ); IL-4 и IL-10 ( $r=0,956$ ;  $P<0,001$ ). При ХТБ между: TNF- $\alpha$  и IL-10 ( $r=0,488$ ;  $P<0,05$ ); IL-6 и IL-10 ( $r=0,944$ ;  $P<0,001$ ).

Как видим, при всех типах специфического процесса определялась достоверно высокая сильная прямая коррелятивная зависимость между ранним и поздним провоспалительными (TNF- $\alpha$  и IL-6) и противовоспалительными цитокинами (IL-4 и IL-10). Параллельно с этим, у больных с ВДТБ и РТБ

установлена достоверно высокая сильная прямая корреляция между противовоспалительными цитокинами IL-4 и IL-10.

При проведении анализа цитокинов у больных ХРТБ в зависимости от клинической формы (табл. 8) зарегистрировано достоверное повышение всех цитокинов. Так, TNF- $\alpha$  был достоверно повышенным при всех клинических формах по отношению к здоровым лицам: при ИТ в 47,7 раза ( $P < 0,005$ ), при ДТ – в 24,2 раза ( $P < 0,05$ ) и при ФКТ – в 15,4 раза ( $P < 0,02$ ). При этом у больных с ИТ TNF- $\alpha$  был достоверно выше в 3,1 раза в сравнении с ФКТ ( $P < 0,05$ ). IL-6 был достоверно выше при ДТ по отношению к здоровым лицам в 23,8 раза ( $P < 0,02$ ). IL-2 был достоверно выше при ИТ в 2,2 раза ( $P < 0,01$ ). Достоверное повышение IL-10 зафиксировано при всех клинических формах по отношению к здоровым лицам: при ИТ в 7,3 раза ( $P < 0,1$ ), при ДТ – в 5,5 раза ( $P < 0,04$ ) и при ФКТ – в 4 раза ( $P < 0,2$ ).

Таблица 8

**Цитокиновый профиль у больных ХРТБ в зависимости от клинической формы**

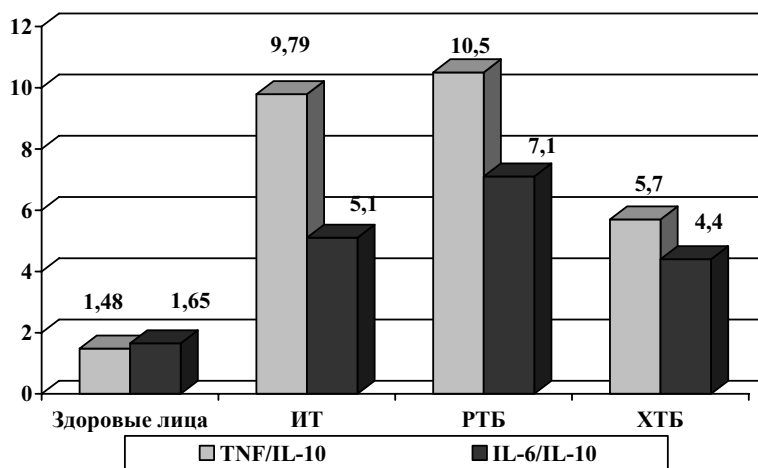
Показатель	Здоровые лица, n (30)	Клиническая форма туберкулеза		
		ИТ, n (32)	ДТ, n (12)	ФКТ, n (16)
TNF- $\alpha$	1,19 $\pm$ 0,12	*56,8 $\pm$ 20,3	*46,0 $\pm$ 31,9	*18,3 $\pm$ 7,3*
IL-6	1,32 $\pm$ 0,08	*29,6 $\pm$ 18,0	*31,4 $\pm$ 14,1	*14,2 $\pm$ 5,2
IL-4	0,87 $\pm$ 0,08	2,2 $\pm$ 1,2	1,3 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,3
IL-2	1,59 $\pm$ 0,15	*3,6 $\pm$ 0,8	4,3 $\pm$ 1,8	4,8 $\pm$ 2,2
IL-10	0,80 $\pm$ 0,06	*5,8 $\pm$ 3,4	*4,4 $\pm$ 1,9	*3,2 $\pm$ 2,0

Примечания:

- \* - перед значением – достоверное отличие по отношению к здоровым,
- \* - после значения достоверное отличие по отношению к ИТ,
- - достоверное отличие между ДТ и ФКТ.

По данным коэффициентов TNF- $\alpha$ /IL-10 и IL-6/IL-10 у больных ХРТБ в зависимости от клинической формы (рис. 3) установлено, что при всех

клинических формах имеет место дисбаланс цитокинов с преобладанием продукции TNF- $\alpha$ .



**Рис. 3. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов у больных ХРТБ в зависимости от клинической формы**

Таким образом, при всех клинических формах ХРТБ наблюдалось преобладание гуморального иммунитета. При этом наиболее глубокие нарушения в цитокиновом профиле зафиксированы при ИТ и ДТ с ростом показателей гуморального иммунитета, дисбалансом в сторону раннего провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$ . Установлено достоверно высокие прямые корреляционные связи между про- и противовоспалительными цитокинами, которые указывали на преобладание гуморального звена иммунитета.

Так, при ИТ TNF- $\alpha$  коррелировал с IL-6 ( $r=0,681$ ;  $P<0,001$ ), IL-4 ( $r=0,626$ ;  $P<0,001$ ) и IL-10 ( $r=0,685$ ;  $P<0,001$ ); при ДТ – IL-6 ( $r=0,832$ ;  $P<0,001$ ), IL-4 ( $r=0,916$ ;  $P<0,001$ ) и IL-10 ( $r=0,897$ ;  $P<0,001$ ); при ФКТ – с IL-6 ( $r=0,571$ ;  $P<0,05$ ) и IL-10 ( $r=0,658$ ;  $P<0,01$ ). IL-6 коррелировал при ИТ с IL-4 ( $r=0,987$ ;  $P<0,001$ ) и IL-10 ( $r=0,996$ ;  $P<0,001$ ); при ДТ – с IL-10 ( $r=0,873$ ;  $P<0,001$ ); при ФКТ – с IL-10

( $r=0,908$ ;  $P<0,001$ ). При ИТ установлена корреляция между IL-4 и IL-10 ( $r=0,984$ ;  $P<0,001$ ).

Так, при всех клинических формах туберкулеза определялась достоверно высокая сильная прямая коррелятивная зависимость между ранним и поздним провоспалительными (TNF- $\alpha$  и IL-6) и противовоспалительными цитокинами (IL-4 и IL-10). Достоверно высокая сильная прямая корреляция между противовоспалительными цитокинами IL-4 и IL-10 установлена при ИТ.

В цитокиновом профиле у больных ХРТБ в зависимости от профиля резистентности МБТ (табл. 9) происходили такие изменения: TNF- $\alpha$  достоверно был повышен при всех профилях по отношению к здоровым лицам, однако, наивысшим этот показатель был при МРТБ и ПР, который превышал данный показатель в 48,3 ( $P<0,05$ ) и 42,4 раза ( $P<0,02$ ), соответственно. При ПР TNF- $\alpha$  превышал такой по отношению к здоровым донорам в 29,2 раза ( $P<0,04$ ). При этом при ПР TNF- $\alpha$  был достоверно выше по отношению к МР в 4,6 раза ( $P<0,05$ ). IL-6 достоверно наивысшим был при ПР и РР в 13,3 раза ( $P<0,03$ ) и в 17,3 раза ( $P<0,01$ ), соответственно.

Таблица 9

**Цитокиновый профиль у больных ХРТБ в зависимости от профиля резистентности МБТ**

Показатель	Здоровые, n (30)	Профиль резистентности МБТ			
		МР, n (5)	ПР, n (21)	МРТБ, n (16)	РР, n (18)
TNF- $\alpha$	1,19 $\pm$ 0,12	10,97 $\pm$ 6,77	*50,49 $\pm$ 22,02*	*57,58 $\pm$ 31,97	*34,77 $\pm$ 18,54
IL-6	1,32 $\pm$ 0,08	3,91 $\pm$ 1,72	*17,49 $\pm$ 8,30*	*47,24 $\pm$ 34,73*	*22,80 $\pm$ 8,14*
IL-4	0,87 $\pm$ 0,08	*0,57 $\pm$ 0,07	1,53 $\pm$ 0,31	*3,09 $\pm$ 2,33	1,00 $\pm$ 0,29
IL-2	1,59 $\pm$ 0,15	2,10 $\pm$ 0,48	*4,32 $\pm$ 1,16*	*2,15 $\pm$ 0,46	5,94 $\pm$ 2,20
IL-10	0,80 $\pm$ 0,06	0,92 $\pm$ 0,49	*4,34 $\pm$ 1,83*	8,08 $\pm$ 6,61	*3,64 $\pm$ 1,45*

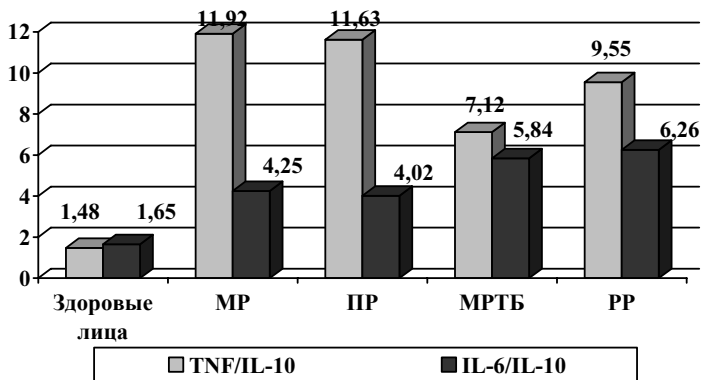
Примечания:

\* - перед значением – достоверное отличие по отношению к здоровым,

\* - после значения достоверное отличие по отношению к МР.

Самое высокое достоверное повышение IL-2 зафиксировано при ПР и РР (в 2,7 раза ( $P<0,02$ ) и в 3,7 раза ( $P<0,03$ ), соответственно). Этот цитокин по отношению к МР был достоверно выше при ПР в 2 раза ( $P<0,05$ ). IL-4 достоверно сниженным был при МР в 1,5 раза ( $P<0,005$ ). При ПР IL-4 был достоверно выше по отношению к МР в 2,7 раза ( $P<0,005$ ). IL-10 был достоверно выше при ПР и РР: в 5,4 раза ( $P<0,03$ ) и в 4,5 раза ( $P<0,03$ ), соответственно, а по отношению к МР: в 4,7 раза ( $P<0,05$ ) и в 3,9 раза ( $P<0,05$ ), соответственно. IL-10 при МР находился в пределах нормы.

Состояние баланса цитокинов в зависимости от профиля резистентности по данным коэффициентов TNF- $\alpha$ /IL-10 и IL-6/IL-10 представлено на рис. 4.



**Рис. 4. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов у больных ХРТБ в зависимости от профиля резистентности МБТ**

Таким образом, у больных ХРТБ с МР определялся достоверный рост провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-2) на фоне нормальных значений показателей противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-10), что указывало на преобладание у данных больных клеточного звена иммунитета. При ПР, МРТБ и РР установлено нарушения иммунитета с преобладанием



гуморального звена. При этом наиболее глубокие нарушения установлены у больных с МРТБ.

У больных с МР рост TNF- $\alpha$  достоверно коррелировало со снижением IL-4 ( $r=0,956$ ;  $P<0,002$ ) и IL-10 ( $r=0,995$ ;  $P<0,001$ ); IL-6 с IL-2 ( $r=0,900$ ;  $P<0,05$ ); IL-2 с IL-10 ( $r=0,976$ ;  $P<0,02$ ). В больных с ПР TNF- $\alpha$  коррелировал с IL-6 ( $r=0,778$ ;  $P<0,001$ ) и IL-10 ( $r=0,565$ ;  $P<0,01$ ); IL-6 коррелировал с IL-4 ( $r=0,612$ ;  $P<0,01$ ) и IL-10 ( $r=0,870$ ;  $P<0,001$ ). При МРТБ TNF- $\alpha$  коррелировал с IL-6 ( $r=0,756$ ;  $P<0,001$ ), IL-4 ( $r=0,753$ ;  $P<0,001$ ) и IL-10 ( $r=0,757$ ;  $P<0,001$ ); IL-6 коррелировал с IL-4 ( $r=0,996$ ;  $P<0,001$ ) и IL-10 ( $r=0,996$ ;  $P<0,001$ ); IL-4 с IL-10 ( $r=0,996$ ;  $P<0,001$ ). При РР TNF- $\alpha$  коррелировал с IL-6 ( $r=0,746$ ;  $P<0,001$ ), IL-4 ( $r=0,877$ ;  $P<0,001$ ) и IL-10 ( $r=0,889$ ;  $P<0,001$ ); IL-6 коррелировал с IL-4 ( $r=0,701$ ;  $P<0,01$ ) и IL-10 ( $r=0,838$ ;  $P<0,001$ ); IL-4 с IL-10 ( $r=0,845$ ;  $P<0,001$ ).

Таким образом, наличие корреляционной зависимости между цитокинами у больных ХРТБ в зависимости от профиля резистентности подтвердил, что при МР преобладает клеточный иммунитет, а при ПР, МРТБ и РР – гуморальный с наиболее выраженными его проявлениями при МРТБ.

Обобщая полученные данные по исследованию цитокинов у больных ХРТБ можно сделать следующий вывод. Наиболее выраженное прогрессирование активности специфического процесса со значительным преобладанием гуморального иммунитета и максимальным угнетением клеточного, преобладанием продукции TNF- $\alpha$  определялись у больных с ВДТБ и РТБ, с инфильтративной и диссеминированной формами туберкулеза (особенно при ВДТБ с ИТ). Прогрессивное снижение TNF- $\alpha$  у больных с ХТБ с фиброзно-кавернозной формой специфического процесса указывало на образование фокального некроза и распространения интерстициального фиброза. В зависимости от профиля резистентности МБТ установлено, что при монорезистентности у больных определялось преобладание клеточного звена иммунитета. При ПР, МРТБ и РР установлено нарушения иммунитета с

преобладанием гуморального звена, с наиболее глубокими нарушениями у больных с МРТБ.

### **2.3.2. Особенности состояния иммунитета у больных ХРТБ по показателям лейкоцитарной формулы и интегральным гематологическим лейкоцитарным индексам**

По данным литературы [25, 80, 89, 96], использование интегральных показателей позволяет на самых ранних стадиях развития заболевания, не прибегая к специальным сложным и дорогостоящим методам, оценить в динамике разные звенья иммунной системы.

Так, о состоянии регуляторных и иммунных функций организма важную информацию дает общий анализ крови (показатели лейкоцитарной формулы), который необходимо интерпретировать как иммунограмму. Поэтому проведен анализ лейкоцитарной формулы с расчетом интегральных гематологических лейкоцитарных индексов (ГИ) у больных ХРТБ.

При анализе показателей лейкоцитарной формулы у больных ХРТБ при поступлении в стационар (табл. 10) выявлено повышение палочкоядерных нейтрофилов ( $7,4 \pm 0,7$ ), % с ядерным сдвигом нейтрофилов влево ( $0,12 \pm 0,01$ ).

Таблица 10

#### **Показатели лейкоцитарной формулы у больных ХРТБ при поступлении в стационар**

<b>Показатели лейкоцитарной формулы</b>	<b>ХРТБ, n (60)</b>	<b>Контрольные значения здоровых лиц</b>
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$8,1 \pm 0,3$	4,0-9,0
Эозинофилы, % (эф)	$2,51 \pm 0,4$	0-5
Палочкоядерные нейтрофилы, % (п/я)	$7,4 \pm 0,7$	1-6
Сегментоядерные нейтрофилы, % (с/я)	$58,8 \pm 1,4$	47-72
Моноциты, % (мц)	$7,43 \pm 0,8$	2-9
Лимфоциты, % (лф)	$24,3 \pm 1,1$	19-37
ИСН	$0,12 \pm 0,01$	0,05-0,08

Выявленное у больных ХРТБ достоверное повышение в 3,1 раза ИСЛК ( $P < 0,0005$ ) свидетельствовало о том, что на данном этапе иммунного ответа преобладала роль гранулоцитов при отставании клеток лимфоцитарно-гранулоцитарного звена (табл. 11). Как известно, гранулоциты играют важную определяющую роль в реализации иммунного ответа на инфекционные агенты. Отставание в реагировании на попадание микроорганизмов со стороны мц и лф приводит к опозданию фазы заверщенного фагоцитоза с одной стороны и к поздней активации лф как эффекторного звена иммунного ответа с другой. При этом активированные нейтрофильные гранулоциты продуцируют ферменты и агрессивные формы кислорода, которые не только уничтожают микроорганизмы, но и повреждают ткани хозяина при иммунном воспалении.

Таблица 11

**Интегральные GI иммунологической толерантности организма у больных ХРТБ при поступлении в стационар**

<b>Интегральные GI</b>	<b>Здоровые лица, n (30)</b>	<b>Больные ХРТБ, n (60)</b>	<b>P</b>
ИСЛК	1,96 ± 0,03	6,04 ± 0,7	0,0005
ИСНЛ	2,47 ± 0,02	3,31 ± 0,2	0,0005
ИЛГ	4,56 ± 0,02	1,04 ± 0,4	0,0005
ИСНМ	11,83 ± 0,03	14,25 ± 1,3	0,04
ИСЛМ	5,34 ± 0,02	5,00 ± 0,48	
ИСЛЭ	8,73 ± 0,03	9,68 ± 1,3	
ИРР	13,1 ± 0,2	5,95 ± 0,6	0,0005

Таким образом, повышение ИСЛК можно рассматривать как неблагоприятный фактор в отношении адекватности и своевременности реагирования системы иммунитета в целом. Прогностически повышение ИСЛК является неблагоприятным изменением реактивности организма у больных ХРТБ и может указывать на затяжное течение туберкулеза с возможным переходом в хроническую форму.

Как известно, мц – это клетки с высокой метаболической активностью и высоким содержанием липазы, благодаря которой они активно действуют на

микроорганизмы с липидной оболочкой (МБГ), осуществляя их фагоцитоз. Покинув сосудистое русло, мц дифференцируются в тканевые макрофаги, принимая участие во включении и регуляции механизмов иммунитета. Макрофаги распознают антиген и представляют его лф в такой форме, которая позволяет последним развивать специфическую реакцию на данный антиген и образовывать иммунные комплексы. Эти макрофаги принимают участие в клеточном и гуморальном звеньях специфического иммунитета, секретируют провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ ). По данным многих авторов [53], активированные мц/макрофаги играют ключевую роль в цитокин-опосредованной регуляции воспалительных процессов. При этом, абсолютный моноцитоз указывает на «цитокиновый взрыв», абсолютная моноцитопения – на иммуносупрессию, иммунопаралич.

О соотношении компонентов микрофагально-макрофагальной системы у больных ХРТБ позволил судить ИСНМ, который достоверно повышен ( $P < 0,04$ ). ИСНЛ отражает соотношение клеток неспецифичной и специфической защиты организма. Так, у больных ХРТБ он достоверно повышен ( $P < 0,0005$ ), что свидетельствовало об активности воспалительного процесса и напряжения неспецифичного звена иммунитета. ИЛГ у больных ХРТБ был достоверно снижен ( $P < 0,0005$ ), что указывало на развитие аутоиммунных нарушений у больных ХРТБ. О дисбалансе функционального состояния иммунной системы больных ХРТБ со смещением в сторону монокинов указывало достоверное снижение ИРР ( $P < 0,0005$ ).

Таким образом, у больных ХРТБ наблюдался достоверный рост ИСЛК, ИСНЛ и ИСНМ на фоне достоверного снижения ИЛГ и ИРР.

Анализ лейкоцитарной формулы крови у больных ХРТБ в зависимости от типа специфического процесса (табл. 12) позволил установить, что у больных ХРТБ определялось снижение эф. По данным литературы [48, 175, 204], проявления эозинофилии у больных туберкулезом может быть следствием доминирования цитокинов гуморального иммунного ответа. При этом,

определялась тенденция к снижению эф от ВДТБ до ХТБ. Количество п/я была повышенной при всех типах, которое предопределяло сдвиг ИСН влево. У больных с ВДТБ и РТБ определялось достоверное ( $P<0,05$ ) повышение мц и снижение лф. При ХТБ установлено достоверное повышение лф по отношению к ВДТБ ( $P<0,005$ ) и РТБ ( $P<0,04$ ).

Таблица 12

**Показатели лейкоцитарной формулы у больных ХРТБ в зависимости от типа специфического процесса**

Показатели лейкоцитарной формулы	Тип специфического процесса		
	ВДТБ, n (24)	РТБ, n (18)	ХТБ, n (18)
Лейкоциты, $10^9/л$	$7,9 \pm 0,4$	$8,9 \pm 0,6$	$7,2 \pm 0,3$
Эф, %	$3,2 \pm 1,04$	$2,3 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,4$
П/я, %	$7,4 \pm 1,4$	$7,8 \pm 1,3$	$7,8 \pm 1,1$
С/я, %	$61,9 \pm 2,9$	$59,5 \pm 2,2$	$56,3 \pm 2,1$
Мц, %	$8,7 \pm 1,6$	$7,6 \pm 1,8$	$*5,7 \pm 0,6*$
Лф, %	$19,9 \pm 1,8$	$*23,4 \pm 2,0$	$*28,4 \pm 1,9*$
ИСН	$0,12 \pm 0,03$	$0,13 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,02$

Примечания:

\* - перед значением – достоверное отличие по отношению к ВДТБ,

\* - после значения – достоверное отличие между РТБ и ХТБ.

При проведении расчета коэффициента корреляции Пирсона между показателями цитокинового профиля и периферической крови у больных с ВДТБ ХРТБ достоверные корреляционные связи установлены между: TNF- $\alpha$  и с/я ( $r=0,289$ ,  $P<0,1$ ); IL-2 и лейкоцитами ( $r=-0,296$ ,  $P<0,1$ ), эф ( $r=-0,283$ ,  $P<0,1$ ). У больных с РТБ ХРТБ достоверные корреляционные связи установлены между: IL-6 и лф ( $r=-0,363$ ,  $P<0,05$ ); IL-2 и лейкоцитами ( $r=0,478$ ,  $P<0,01$ ), лф ( $r=-0,301$ ,  $P<0,1$ ); IL-4 и лф ( $r=-0,296$ ,  $P<0,1$ ), п/я ( $r=0,406$ ,  $P<0,1$ ); IL-10 и лф ( $r=-0,341$ ,  $P<0,1$ ), п/я ( $r=0,483$ ,  $P<0,05$ ). У больных с ХТБ ХРТБ достоверные корреляционные связи установлены между: TNF- $\alpha$  и с/я ( $r=-0,456$ ,  $P<0,01$ ), мц ( $r=0,463$ ,  $P<0,01$ ); IL-6 и лейкоцитами ( $r=0,408$ ,  $P<0,05$ ), лф ( $r=-0,296$ ,  $P<0,1$ ), мц

( $r=0,546, P<0,01$ ); IL-2 и с/я ( $r=0,376, P<0,05$ ); IL-10 и лейкоцитами ( $r=0,521, P<0,01$ ), мц ( $r=0,475, P<0,01$ ).

При анализе ГИ у больных ХРТБ в зависимости от типа специфического процесса (табл. 13), установлены достоверные изменения всех ГИ по отношению к здоровым лицам.

Таблица 13

**Интегральные ГИ иммунологической толерантности организма у больных ХРТБ в зависимости от типа специфического процесса**

ГИ	Здоровые лица, n (30)	Тип специфического процесса		
		ВДТБ, n (24)	РТБ, n (18)	ХТБ, n (18)
ИСЛК	1,96 ± 0,03	*7,91 ± 1,5	*5,90 ± 1,3	*4,00 ± 0,8*
ИСНЛ	2,47 ± 0,02	*4,19 ± 0,5	*3,56 ± 0,5	2,55 ± 0,3*•
ИЛГ	4,56 ± 0,02	*0,97 ± 0,1	*1,13 ± 0,1	*1,00 ± 0,1*
ИСНМ	11,83 ± 0,03	13,29 ± 2,2	15,73 ± 2,7	15,44 ± 2,5
ИСЛМ	5,34 ± 0,02	*2,38 ± 0,5	5,19 ± 0,9*	6,77 ± 1,04*
ИСЛЭ	8,73 ± 0,03	*5,66 ± 1,8	8,11 ± 2,1	*15,27 ± 2,9*•
ИРР	13,1 ± 0,2	*3,63 ± 0,6	*6,10 ± 1,1*	*8,56 ± 1,7*

Примечания:

- \* - перед значением – достоверное отличие по отношению к здоровым,
- \* - после значения достоверное отличие по отношению к ВДТБ,
- - достоверное отличие между РТБ и ХТБ

Так, ИСЛК был достоверно выше при ВДТБ в 4 раза ( $P<0,0005$ ), при РТБ – в 3 раза ( $P<0,005$ ), при ХТБ – в 2 раза ( $P<0,01$ ). При этом ИСЛК был достоверно ниже ХТБ – в 1,9 раз ( $P<0,02$ ) по отношению к ВДТБ. ИСНЛ был достоверно выше при ВДТБ в 1,7 раз ( $P<0,005$ ) и при РТБ в 1,4 раза ( $P<0,02$ ). При этом при ХТБ он был достоверно ниже по отношению к ВДТБ в 1,6 раз ( $P<0,005$ ) и к РТБ в 1,4 раза ( $P<0,05$ ). ИЛГ был достоверно ниже по отношению к здоровым лицам при ВДТБ в 4,7 раза ( $P<0,0005$ ), при РТБ в 4 раза ( $P<0,0005$ ), при ХТБ в 4,5 раза ( $P<0,0005$ ). При этом достоверно ниже он был при ВДТБ по отношению к ХТБ ( $P<0,01$ ). Наблюдалась тенденция к росту ИСНМ при всех типах. ИСЛМ был достоверно ниже при ВДТБ в 2,2 раза ( $P<0,0005$ ). При этом

он был достоверно выше при РТБ ( $P<0,02$ ) и ХТБ ( $P<0,0005$ ) по отношению к ВДТБ. ИСЛЭ по отношению к здоровым лицам был достоверно ниже при ВДТБ в 1,5 раза ( $P<0,05$ ) и достоверно выше при ХТБ в 1,7 раз ( $P<0,02$ ). При ХТБ он был достоверно выше по отношению к ВДТБ ( $P<0,005$ ) и РТБ ( $P<0,03$ ). ИРР был достоверно ниже при всех типах специфического процесса по отношению к здоровым лицам ( $P<0,0005$ ). При этом он достоверно ниже был при ВДТБ по отношению к РТБ ( $P<0,03$ ) и ХТБ ( $P<0,05$ ).

Таким образом, при ВДТБ определялось достоверное повышение ИСЛК и ИСНЛ на фоне достоверного снижения ИЛГ, ИСЛМ, ИСЛЭ и ИРР. При РТБ установлено достоверное повышение ИСЛК, ИСНЛ и ИСНМ на фоне достоверного снижения ИЛГ и ИРР. При ХТБ установлено достоверное повышение ИСЛК, ИСНМ, ИСЛМ и ИСЛЭ на фоне достоверного снижения ИЛГ и ИРР. При этом наиболее глубокие изменения ГИ наблюдались у больных с ВДТБ.

Проведен корреляционный анализ между показателями лейкоцитарной формулы, цитокинами и ГИ в зависимости от типа специфического процесса. Установлено, что при ВДТБ повышение ИСЛК обусловлено снижением эф ( $r=0,923$ ,  $P<0,001$ ) на фоне повышения п/я. Повышение ИСНЛ связано с повышением п/я ( $r=0,740$ ,  $P<0,001$ ), с/я ( $r=0,585$ ,  $P<0,01$ ) и снижением лф ( $r=-0,851$ ,  $P<0,001$ ). При этом, повышение ИСНЛ коррелировало с повышением ИСНМ ( $r=0,518$ ,  $P<0,01$ ), которое связано с прямым повышением с/я ( $r=0,744$ ,  $P<0,001$ ) и снижением лф ( $r=-0,413$ ,  $P<0,05$ ) и обратным повышением мц ( $r=-0,642$ ,  $P<0,001$ ). Повышение ИСНМ коррелировало со снижением ИСЛМ ( $r=0,583$ ,  $P<0,01$ ) и ИРР ( $r=0,533$ ,  $P<0,01$ ). Снижение ИЛГ связано с повышением лейкоцитов ( $r=0,877$ ,  $P<0,001$ ). Между снижением ИЛГ и повышением ИСНМ установлена обратная связь ( $r=-0,518$ ,  $P<0,01$ ). Снижение ИСЛМ и ИРР обусловлено повышением мц ( $r=-0,557$ ,  $P<0,01$ ) и ( $r=0,545$ ,  $P<0,01$ ), соответственно. Между снижением ИСЛМ и ИРР установлена прямая зависимость ( $r=0,989$ ,  $P<0,001$ ). При этом, снижением ИСЛМ прямо

коррелировало со снижением ИСЛЭ ( $r=0,499$ ,  $P<0,02$ ) и снижением ИРР ( $r=0,989$ ,  $P<0,02$ ). Снижение ИСЛЭ коррелировало со снижением ИРР ( $r=0,431$ ,  $P<0,05$ ) и ростом IL-2 ( $r=0,431$ ,  $P<0,05$ ).

Итак, при ВДТБ установлено:

1. преобладание гранулоцитов и повышенная активность воспалительного процесса (повышение п/я, с/я и ИСЛК),
2. напряжение неспецифического звена иммунитета (повышение ИСНЛ, снижение ИЛГ),
3. развитие аутоиммунных нарушений (снижение ИЛГ),
4. усиление макрофагальной системы (повышение ИСНМ),
5. преобладание эффекторного звена иммунологического процесса (снижение ИСЛМ),
6. напряжение функционального состояния иммунной системы со смещением баланса в сторону монокинов (снижение ИРР).

При РТБ повышение ИСЛК обусловлено снижением эф ( $r=0,931$ ,  $P<0,001$ ) на фоне повышения п/я. Повышение ИСНЛ связано с повышением лейкоцитов ( $r=0,577$ ,  $P<0,05$ ) за счет обратного повышения лф ( $r=-0,468$ ,  $P<0,05$ ). Между ИСНЛ и ИСЛЭ установлена достоверная обратная зависимость ( $r=-0,675$ ,  $P<0,01$ ). Снижение ИЛГ связано с повышением лейкоцитов ( $r=0,889$ ,  $P<0,001$ ) и п/я ( $r=0,545$ ,  $P<0,02$ ). При этом, установлено достоверно слабую зависимость между снижением ИЛГ и повышением IL-2 ( $r=0,414$ ,  $P<0,1$ ). Повышение ИСНМ обусловлено прямым повышением с/я ( $r=0,644$ ,  $P<0,01$ ) и снижением мц ( $r=-0,600$ ,  $P<0,01$ ). Между повышениями ИСНМ и ИСЛМ установлена прямая корреляция ( $r=0,745$ ,  $P<0,001$ ), и обратная – со снижением ИРР ( $r=0,724$ ,  $P<0,001$ ). Повышение ИСЛМ обусловлено снижением мц ( $r=-0,581$ ,  $P<0,02$ ). Тенденция к повышению ИСЛЭ обусловлена обратным повышением лейкоцитов ( $r=-0,477$ ,  $P<0,05$ ), с/я ( $r=-0,484$ ,  $P<0,05$ ) и ИСНЛ ( $r=-0,475$ ,  $P<0,001$ ). Снижение ИРР связано со снижением мц ( $r=-0,578$ ,  $P<0,02$ ).

Таким образом, при РТБ отмечалось:



1. преобладание гранулоцитов (повышение ИСЛК),
2. напряжение неспецифического звена иммунитета и включение специфического (повышение ИСНЛ),
3. развитие аутоиммунных нарушений (снижение ИЛГ),
4. преобладание микрофагальной системы и напряжение эффекторного клеточного звена иммунологического процесса (повышение ИСНМ, ИСНЛ и ИСЛМ),
5. преобладание гиперчувствительности замедленного типа иммунологического процесса (тенденция к повышению ИСЛЭ за счет повышения лф),
6. напряжение функционального состояния иммунной системы со смещением баланса в сторону лимфокинов (снижение ИРР).

При ХТБ повышение ИСЛК обусловлено снижением эф ( $r=0,900$ ,  $P<0,001$ ) на фоне повышения п/я. Повышение ИСНЛ обусловлено прямым повышением с/я ( $r=0,797$ ,  $P<0,001$ ) и обратным повышением лф ( $r=-0,909$ ,  $P<0,001$ ). Снижение ИЛГ связано с повышением лейкоцитов ( $r=0,697$ ,  $P<0,01$ ). Повышение ИСНМ связано со снижением мц ( $r=-0,875$ ,  $P<0,001$ ). Повышение ИСНМ связано с повышением ИСЛМ ( $r=0,831$ ,  $P<0,001$ ), которое обусловлено снижением мц ( $r=-0,901$ ,  $P<0,001$ ). Установлена слабая зависимость между повышением ИСНМ и снижением TNF- $\alpha$  ( $r=-0,428$ ,  $P<0,1$ ). Повышение ИСЛМ прямо коррелировало с повышением ИСЛЭ ( $r=0,532$ ,  $P<0,05$ ) и имело слабую обратную корреляцию со снижением IL-6 ( $r=-0,454$ ,  $P<0,1$ ). Повышение ИСЛЭ коррелировало с тенденцией к повышению ИРР ( $r=0,519$ ,  $P<0,05$ ).

Таким образом, при ХТБ отмечалось:

1. преобладание в крови гранулоцитов и умеренно повышенную активность воспалительного процесса (повышение ИСЛК),
2. напряжение неспецифического звена иммунитета и усиление специфической защиты (повышение ИСНЛ),

3. нарушение функционального состояния иммунной системы со смещением баланса в сторону лимфокинов (снижение ИРР),
4. развитие аутоиммунизации (снижение ИЛГ, повышение ИL-2 и лф),
5. преобладание микрофагальной системы (повышение ИСНМ),
6. напряжение клеточного звена иммунитета (повышение ИСНМ, повышение ИСЛМ),
7. преобладание гиперчувствительности замедленного типа (повышение ИСЛЭ).

Преобладание в крови нейтрофилов, и как следствие микрофагальной системы, у больных ХРТБ возможно объяснить тем, что повышение ИL-10, которое подавляет функцию мц, снижая продукцию TNF- $\alpha$  и усиливая пролиферацию В-лф, содействует угнетению клеточного иммунитета и активации гуморального. В литературе описанные синтез и продукция активированными нейтрофилами TNF- $\alpha$ , ИL-4, ИL-6 [16].

В лейкоцитарной формуле в зависимости от клинической формы определялись следующие изменения, что представлено в табл. 14. количество

Таблица 14

**Показатели лейкоцитарной формулы у больных ХРТБ в зависимости от клинической формы**

<b>Показатели лейкоцитарной формулы</b>	<b>ИТ, n (32)</b>	<b>ДТ, n (12)</b>	<b>ФКТ, n (16)</b>
Лейкоциты, $10^9$ /л	$8,2 \pm 0,4$	$8,3 \pm 0,7$	$7,4 \pm 0,4$
Эф, %	$2,9 \pm 0,7$	$2,5 \pm 0,8$	$1,7 \pm 0,5$
П/я, %	$7,3 \pm 0,8$	$*5,0 \pm 0,8$	$9,4 \pm 1,8^*$
С/я, %	$59,3 \pm 2,0$	$58,8 \pm 2,7$	$57,8 \pm 2,6$
Мц, %	$8,7 \pm 1,4$	$7,1 \pm 1,1$	$*5,3 \pm 0,6^*$
Лф, %	$22,5 \pm 1,1$	$26,6 \pm 2,8$	$26,3 \pm 2,7$
ИСН	$0,12 \pm 0,02$	$*0,08 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,03^*$

Примечания:

\* - перед значением – достоверное отличие по отношению к ИТ,

\* - после значения – достоверное отличие между ДТ и ФКТ.

Таким образом, количество эф было низким при всех клинических формах, а наиболее низким – при ФКТ. П/я превышали нормальные показатели при ИТ и ФКТ, что определяло сдвиг ИСН влево при этих формах. Мц относительно повышались при ИТ и ДТ, а лф – при ДТ и ФКТ.

При проведении расчета коэффициента корреляции Пирсона между показателями цитокинового профиля и лейкоцитарной формулы у больных с ВДТБ достоверные корреляционные связи установлены между: TNF- $\alpha$  и с/я ( $r=0,289$ ,  $P<0,1$ ); IL-2 и лейкоцитами ( $r=-0,296$ ,  $P<0,1$ ), эф ( $r=-0,283$ ,  $P<0,1$ ).

При РТБ ХРТБ достоверные корреляционные связи установлены между: IL-6 и лф ( $r=-0,363$ ,  $P<0,05$ ); IL-2 и лейкоцитами ( $r=0,478$ ,  $P<0,01$ ), лф ( $r=-0,301$ ,  $P<0,1$ ); IL-4 и лф ( $r=-0,296$ ,  $P<0,1$ ), п/я ( $r=0,406$ ,  $P<0,1$ ); IL-10 и лф ( $r=-0,341$ ,  $P<0,1$ ), п/я ( $r=0,483$ ,  $P<0,05$ ).

У больных с ХТБ ХРТБ достоверные корреляционные связи установлены между: TNF- $\alpha$  и с/я ( $r=-0,456$ ,  $P<0,01$ ), мц ( $r=0,463$ ,  $P<0,01$ ); IL-6 и лейкоцитами ( $r=0,408$ ,  $P<0,05$ ), лф ( $r=-0,296$ ,  $P<0,1$ ), мц ( $r=0,546$ ,  $P<0,01$ ); IL-2 и мц ( $r=0,376$ ,  $P<0,05$ ); IL-10 и лейкоцитами ( $r=0,521$ ,  $P<0,01$ ), мц ( $r=0,475$ ,  $P<0,01$ ).

ИСЛК по отношению к здоровым лицам был достоверно ( $P<0,0005$ ) повышенным при всех клинических формах (табл. 15), а наивысшим при ИТ. ИСНЛ был достоверно повышенным при ИТ ( $P<0,0005$ ) и ДТ ( $P<0,05$ ). ИЛГ был достоверно сниженным при всех клинических формах ( $P<0,0005$ ). ИСНМ был повышенным при всех формах, однако достоверно высоким он был при ФКТ ( $P<0,025$ ). Снижение ИСЛМ установлено при ИТ ( $P<0,05$ ) и ДТ, а при ФКТ – повышение ( $P<0,02$ ). Повышение ИСЛЭ установлено лишь при ФКТ. ИРР был достоверно сниженным при всех формах: при ИТ и ФКТ ( $P<0,0005$ ), при ДТ ( $P<0,025$ ).

Гематологические лейкоцитарные индексы у больных ХРТБ в зависимости от клинической формы представлены в таблице 15.

**Интегральные ГИ у больных ХРТБ в зависимости от клинической формы**

ГИ	Здоровые лица, n (30)	Клиническая форма туберкулеза		
		ИТ, n (32)	ДТ, n (12)	ФКТ, n (16)
ИСЛК	1,96 ± 0,03	*7,2 ± 1,2	*5,3 ± 1,0	*4,3 ± 0,8*
ИСНЛ	2,47 ± 0,02	*3,2 ± 0,2	*3,5 ± 0,6	3,4 ± 0,6
ИЛГ	4,56 ± 0,02	*1,0 ± 0,04	*1,1 ± 0,1	*1,0 ± 0,1
ИСНМ	11,83 ± 0,03	12,7 ± 1,6	13,0 ± 2,7	*18,2 ± 3,1*
ИСЛМ	5,34 ± 0,02	*4,0 ± 0,5	5,1 ± 1,0	6,9 ± 1,2*
ИСЛЭ	8,73 ± 0,03	8,2 ± 1,4	8,5 ± 3,1	13,5 ± 3,2
ИРР	13,1 ± 0,2	*4,62 ± 0,6	*8,12 ± 2,4	*7,00 ± 1,1*

Примечания:

- \* - перед значением – достоверное отличие по отношению к здоровым,
- \* - после значения – достоверное отличие по отношению к ИТ,
- - достоверное отличие между ДТ и ФКТ

Таким образом, при ИТ определялось достоверное повышение ИСЛК и ИСНЛ с достоверным снижением ИЛГ, ИСЛМ и ИРР; при ДТ – достоверное повышение ИСЛК и ИСНЛ с достоверным снижением ИЛГ и ИРР; при ФКТ – достоверное повышение ИСЛК, ИСНЛ, ИСНМ, ИСЛМ и ИСЛЭ с достоверным снижением ИЛГ и ИРР.

Проведен корреляционный анализ между показателями лейкоцитарной формулы, цитокинами и ГИ в зависимости от клинической формы. Установлено, что при ИТ повышение ИСЛК обусловлено снижением эф ( $r=0,923$ ,  $P<0,001$ ) на фоне достоверного повышения п/я. Повышение ИСНЛ при ИТ связано с повышением п/я ( $r=0,351$ ,  $P<0,05$ ), с/я ( $r=0,690$ ,  $P<0,001$ ) и снижением лф ( $r=-0,870$ ,  $P<0,01$ ). Снижение ИЛГ связано с повышением лейкоцитов ( $r=0,932$ ,  $P<0,001$ ) и п/я ( $r=0,557$ ,  $P<0,001$ ). Повышение ИСНМ обусловлено прямым повышением с/я ( $r=0,714$ ,  $P<0,001$ ) и обратным – мц ( $r=-0,632$ ,  $P<0,001$ ). Повышение ИСНМ коррелировало со снижением ИСЛМ ( $r=0,791$ ,  $P<0,001$ ) и ИРР ( $r=0,728$ ,  $P<0,001$ ), соответственно. Снижение ИСЛМ

и ИРР обусловлено повышением мц ( $r=-0,577$ ,  $P<0,001$ ) и ( $r=0,548$ ,  $P<0,01$ ), соответственно. Между снижением ИСЛМ и ИРР установлена прямая зависимость ( $r=0,925$ ,  $P<0,001$ ).

Таким образом, при ИТ установлено:

1. преобладание гранулоцитов и повышенная активность воспалительного процесса (повышение п/я, с/я и ИСЛК),
2. напряжение неспецифического звена иммунитета (повышение ИСНЛ, снижение ИЛГ),
3. развитие аутоиммунных нарушений (снижение ИЛГ),
4. преобладание микрофагальной системы и усиление макрофагальной (повышение ИСНМ),
5. преобладание эффекторного звена иммунологического процесса (снижение ИСЛМ),
6. напряжение функционального состояния иммунной системы со смещением баланса в сторону монокинов (снижение ИРР).

При ДТ повышение ИСЛК обусловлено снижением эф ( $r=0,885$ ,  $P<0,001$ ) на фоне повышения мц и лф. Повышение ИСНЛ связано с повышением с/я ( $r=0,654$ ,  $P<0,05$ ). Снижение ИЛГ связано с повышением лейкоцитов ( $r=0,821$ ,  $P<0,01$ ) и п/я ( $r=0,557$ ,  $P<0,001$ ). При этом, установлено достоверно слабую зависимость между снижением ИЛГ и повышением IL-4 ( $r=-0,537$ ,  $P<0,1$ ) и IL-10 ( $r=-0,498$ ,  $P<0,1$ ). Повышение ИСНМ и ИСЛМ обусловлено обратным повышением мц ( $r=-0,835$ ,  $P<0,001$ ) и ( $r=-0,763$ ,  $P<0,01$ ), соответственно. Между повышениями ИСНМ и ИСЛМ установленная прямая корреляция ( $r=0,643$ ,  $P<0,05$ ). Установленная зависимость между повышением ИСЛЭ и повышением IL-2 ( $r=0,865$ ,  $P<0,001$ ).

Таким образом, при ДТ отмечалось:

1. преобладание гранулоцитов (повышение ИСЛК),
2. напряжение неспецифического звена иммунитета (повышение ИСНЛ),
3. развитие аутоиммунных нарушений (снижение ИЛГ),

4. активация гуморального звена иммунитета (связь между снижением ИЛГ и повышением ИЛ-4 и ИЛ-10),
5. преобладание микрофагальной системы и напряжение эффекторного клеточного звена иммунологического процесса (повышение ИСНМ, ИСНЛ и ИСЛМ).

При ФКТ повышение ИСЛК обусловлено снижением эф ( $r=0,923$ ,  $P<0,001$ ) на фоне повышения п/я. Повышение ИСНЛ обусловлено повышением лейкоцитов ( $r=0,631$ ,  $P<0,01$ ), п/я ( $r=0,748$ ,  $P<0,001$ ) и с/я ( $r=0,497$ ,  $P<0,05$ ), и обратным повышением лф ( $r=-0,837$ ,  $P<0,001$ ). Повышение ИСНЛ сопровождалось снижением ИРР ( $r=-0,498$ ,  $P<0,05$ ), которое обусловлено снижением лейкоцитов ( $r=-0,523$ ,  $P<0,05$ ) за счет повышения лф ( $r=0,501$ ,  $P<0,05$ ) и снижения мц ( $r=-0,868$ ,  $P<0,05$ ). Снижение ИЛГ связано с повышением лейкоцитов ( $r=0,648$ ,  $P<0,01$ ), снижением с/я ( $r=-0,504$ ,  $P<0,05$ ). Повышение ИСНМ связано со снижением мц ( $r=0,835$ ,  $P<0,001$ ). Повышение ИСНМ связано с повышением ИСЛМ ( $r=0,655$ ,  $P<0,01$ ), тенденцией к повышению ИРР ( $r=0,652$ ,  $P<0,01$ ). Установлена слабая зависимость между повышением ИСНМ и снижением TNF- $\alpha$  ( $r=-0,443$ ,  $P<0,1$ ). Рост ИСЛЭ зависело от повышения лф ( $r=0,544$ ,  $P<0,05$ ) и снижения мц ( $r=-0,595$ ,  $P<0,02$ ).

Таким образом, при ФКТ отмечалось:

1. преобладание в крови гранулоцитов и повышенная активность воспалительного процесса (повышение ИСЛК),
2. напряжение неспецифического звена иммунитета и усиление специфической защиты (повышение ИСНЛ),
3. нарушение функционального состояния иммунной системы со смещением баланса в сторону лимфокинов (снижением ИРР),
4. развитие аутоиммунизации (снижение ИЛГ, повышение ИЛ-2 и лф),
5. преобладание микрофагальной системы (повышение ИСНМ),
6. напряжение клеточного звена иммунитета (повышение ИСНМ, повышение ИСЛМ),

7. преобладание гиперчувствительности замедленного типа (повышение ИСЛЭ).

В лейкоцитарной формуле в зависимости от профиля резистентности МБТ (табл. 16) сдвиг ИСН влево отмечался у всех больных. При МР отмечалось повышение эф и мц, а при ПР – п/я. При МРТБ – мц находилось на верхней границе нормы, при РР достоверно повышенными были лф.

Таблица 16

**Показатели лейкоцитарной формулы у больных ХРТБ в зависимости от профиля медикаментозной резистентности МБТ**

Показатели лейкоцитарной формулы	МР, n (5)	ПР, n (21)	МРТБ, n (16)	РР, n (18)
Лейкоциты, $10^9/л$	$7,4 \pm 0,6$	$8,6 \pm 0,6$	$8,3 \pm 0,5$	$7,5 \pm 0,4$
Эф, %	$7,4 \pm 3,1$	$*1,5 \pm 0,6$	$2,7 \pm 0,6$	$*1,9 \pm 0,4$
П/я, %	$5,4 \pm 0,8$	$*10,2 \pm 1,7$	$6,1 \pm 0,6^*$	$5,8 \pm 0,6^*$
С/я, %	$53,6 \pm 5,5$	$60,8 \pm 2,5$	$59,2 \pm 2,8$	$57,9 \pm 1,9$
Мц, %	$10,0 \pm 2,3$	$6,6 \pm 0,8$	$9,0 \pm 2,5^*$	$6,2 \pm 0,6$
Лф, %	$23,6 \pm 3,1$	$22,3 \pm 2,2$	$22,7 \pm 1,5$	$27,7 \pm 2,0^{\bullet}$
ИСН	$0,10 \pm 0,01$	$*0,17 \pm 0,03$	$0,10 \pm 0,01^*$	$0,10 \pm 0,01^*$

Примечания:

- \* - перед значением – достоверное отличие ( $P < 0,05$ ) относительно МР,
- \* - после значения – достоверное отличие ( $P < 0,05$ ) относительно ПР,
- - достоверное отличие ( $P < 0,05$ ) между МРТБ и РР.

У больных при МР наблюдались такие достоверные корреляционные связи между: TNF- $\alpha$  и лейкоцитами ( $r = -0,560$ ,  $P < 0,1$ ), эф ( $r = -0,568$ ,  $P < 0,1$ ); IL-6 и лейкоцитами ( $r = -0,768$ ,  $P < 0,01$ ), лф ( $r = 0,577$ ,  $P < 0,1$ ); IL-4 и с/я ( $r = 0,652$ ,  $P < 0,05$ ), мц ( $r = -0,588$ ,  $P < 0,01$ ). При ПР достоверные корреляционные связи установлены между: TNF- $\alpha$  и с/я ( $r = 0,429$ ,  $P < 0,02$ ); IL-2 и мц ( $r = 0,391$ ,  $P < 0,05$ ); IL-4 и мц ( $r = -0,329$ ,  $P < 0,1$ ). При МРТБ достоверные корреляционные связи установлены между IL-2 и лейкоцитами ( $r = -0,416$ ,  $P < 0,02$ ). При РР достоверные корреляционные связи установлены между: TNF- $\alpha$  и эф ( $r = -0,541$ ,  $P < 0,01$ ), мц

( $r=0,401$ ,  $P<0,05$ ), п/я ( $r=0,413$ ,  $P<0,1$ ); ИЛ-6 и лф ( $r=-0,297$ ,  $P<0,1$ ), п/я ( $r=0,439$ ,  $P<0,1$ ), эф ( $r=0,407$ ,  $P<0,05$ ), мц ( $r=0,610$ ,  $P<0,01$ ); ИЛ-2 и с/я ( $r=0,297$ ,  $P<0,1$ ); ИЛ-4 и эф ( $r=-0,413$ ,  $P<0,02$ ), мц ( $r=-0,325$ ,  $P<0,1$ ); ИЛ-10 и эф ( $r=-0,458$ ,  $P<0,01$ ), мц ( $r=0,456$ ,  $P<0,01$ ), п/я( $r=0,446$ ,  $P<0,1$ ).

При анализе ГИ (табл. 17) выявленные такие достоверные ( $P<0,05$ ) изменения: у больных с МР – повышение ИСЛК на фоне снижения ИЛГ, ИСНМ, ИСЛМ, ИСЛЭ и ИРР; при ПР и МРТБ – повышение ИСЛК, ИСНЛ и ИСНМ на фоне снижения ИЛГ и ИРР; при РР – повышение ИСЛК, ИСНЛ и ИСЛЭ на фоне снижения ИЛГ, ИСНМ, ИСЛМ и ИРР

Таблица 17

### Интегральные ГИ у больных ХРТБ в зависимости от профиля резистентности МБТ

ГИ	Здоровые лица, n (30)	Профиль резистентности МБТ			
		МР, n (5)	ПР, n (21)	МРТБ, n (16)	РР, n (18)
ИЗЛК	1,96 ± 0,03	*14,40 ± 4,6	*4,75 ± 0,7*	*7,14 ± 1,3•	*4,24 ± 0,9*■
ИСНЛ	2,47 ± 0,02	2,90 ± 0,7	*3,89 ± 0,5*	*3,31 ± 0,4	2,76 ± 0,4•
ИЛГ	4,56 ± 0,02	*0,97 ± 0,3	*1,06 ± 0,1	*1,05 ± 0,1	*1,04 ± 0,1
ИСНМ	11,83 ± 0,03	*8,31 ± 2,4	*16,47 ± 2,3*	*18,01 ± 3,3*	*9,97 ± 1,1••
ИСЛМ	5,34 ± 0,02	*2,96 ± 0,7	5,65 ± 1,02*	5,29 ± 0,7*	4,55 ± 0,7*
ИСЛЕ	8,73 ± 0,03	*2,73 ± 0,8	10,01 ± 2,3	9,12 ± 1,7	11,72 ± 2,9
ИРР	13,1 ± 0,2	*3,56 ± 0,5	*6,04 ± 1,01*	*6,01 ± 0,9*	*6,47 ± 1,7

Примечания:

- \* - перед значением – достоверное отличие относительно здоровых,
- \* - после значения – достоверные отличие относительно МР,
- - достоверные отличие между ПР и МРТБ и РР,
- - достоверное отличие между МРТБ и РР.

Установлено, что при МР повышение ИСЛК обратно коррелировало с п/я ( $r=-0,896$ ,  $P<0,05$ ) и прямо – с повышением эф ( $r=0,948$ ,  $P<0,02$ ). Повышение ИСЛК сопровождалось достоверным снижением ИСЛМ ( $r=-0,897$ ,  $P<0,05$ ) и ИРР ( $r=-0,825$ ,  $P<0,05$ ), за счет повышения мц. ИСНЛ при МР находился в



пределах нормы. Установленная корреляция между снижением ИСНМ и с/я ( $r=0,958$ ,  $P<0,02$ ) и повышением мц ( $r=-0,888$ ,  $P<0,05$ ). Установлена достоверно слабая прямая корреляция между снижением ИСНМ и снижением IL-4 ( $r=0,809$ ,  $P<0,1$ ). Снижение ИСЛМ прямо коррелировало с повышением с/я ( $r=0,916$ ,  $P<0,05$ ) и ИСЛК ( $r=0,998$ ,  $P<0,001$ ). Снижение ИСЛМ достоверно слабо коррелировало с повышением TNF- $\alpha$  ( $r=0,871$ ,  $P<0,1$ ), IL-6 ( $r=0,857$ ,  $P<0,1$ ) и IL-2 ( $r=0,825$ ,  $P<0,1$ ). Снижение ИРР обусловлено повышением с/я ( $r=0,922$ ,  $P<0,05$ ) и обратным повышением ИСЛК ( $r=-0,893$ ,  $P<0,05$ ). Установлена достоверная слабая прямая корреляция между снижением ИРР и повышением TNF- $\alpha$  ( $r=0,859$ ,  $P<0,1$ ), IL-6 ( $r=0,881$ ,  $P<0,1$ ) и IL-2 ( $r=0,828$ ,  $P<0,1$ ).

Таким образом, у больных с МР отмечалось:

1. преобладание в крови гранулоцитов (повышение ИСЛК),
2. усиление макрофагальной системы (снижение ИСНМ),
3. преобладание неспецифической защиты организма (нормальное значение ИСНЛ), но ее напряжение и усиление специфического иммунного ответа (снижение ИСНМ),
4. снижение ИСНМ связано со снижением IL-4, а снижение ИСЛМ и ИРР – с повышением TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-2;
5. IL-4 и IL-10 находились в пределах нормы,
6. отмечалось достоверное повышение эф.

Данные факторы указывают на преобладание у больных клеточного звена иммунитета.

При ПР повышение ИСЛК связано со снижением эф ( $r=0,737$ ,  $P<0,001$ ). Повышение ИСНЛ обусловлено повышением лейкоцитов ( $r=0,499$ ,  $P<0,05$ ) и с/я ( $r=0,607$ ,  $P<0,01$ ), снижением лф ( $r=-0,597$ ,  $P<0,01$ ) и эф ( $r=-0,460$ ,  $P<0,05$ ). Повышение ИСНЛ сопровождалось повышением ИСЛЭ ( $r=-0,537$ ,  $P<0,02$ ) и ИРР ( $r=-0,433$ ,  $P<0,05$ ), за счет снижения эф. Снижение ИЛГ связано с повышением лейкоцитов ( $r=0,857$ ,  $P<0,01$ ) и п/я ( $r=0,449$ ,  $P<0,05$ ). Между

повышением ИСНМ и мц установлена сильная обратная связь ( $r=-0,861$ ,  $P<0,05$ ). Между повышением ИСНЛ и ИСЛМ установлена прямая корреляция ( $r=0,780$ ,  $P<0,001$ ), и снижением ИРР ( $r=0,755$ ,  $P<0,001$ ). Снижение ИРР обусловлено повышением мц ( $r=-0,748$ ,  $P<0,001$ ) и снижением лф ( $r=0,577$ ,  $P<0,01$ ).

Таким образом, у больных с ПР отмечалось:

1. преобладание гранулоцитов (повышение ИСЛК),
2. преобладание микрофагальной системы (повышение ИСНЛ),
3. напряжение неспецифического звена иммунитета (повышение ИСНЛ, снижение ИЛГ),
4. развитие аутоиммунных нарушений (снижение ИЛГ),
5. напряжение клеточного звена иммунитета (повышение ИСНЛ, ИСЛМ и снижение ИРР),
6. активация гуморального иммунитета (повышение ИСЛЭ),
7. дисбаланс функционального состояния иммунной системы со сдвигом в сторону монокинов (снижение ИРР).

При МРТБ повышение ИСЛК обусловлено прямым снижением эф ( $r=0,908$ ,  $P<0,001$ ). Повышение ИСНЛ связано с повышением п/я ( $r=0,570$ ,  $P<0,05$ ) и с/я ( $r=0,842$ ,  $P<0,001$ ), и снижением лф ( $r=-0,878$ ,  $P<0,001$ ). Повышение ИСНЛ – с повышением ИСНМ ( $r=0,539$ ,  $P<0,02$ ). Снижение ИЛГ – с повышением лейкоцитов ( $r=0,948$ ,  $P<0,01$ ). Повышение ИСНМ – с повышением п/я ( $r=0,700$ ,  $P<0,01$ ) и снижением мц ( $r=-0,615$ ,  $P<0,02$ ). Повышение ИСНМ – с повышением ИСЛМ ( $r=0,795$ ,  $P<0,001$ ). Снижение ИРР – со снижением мц ( $r=-0,633$ ,  $P<0,01$ ), повышением ИСНМ ( $r=0,748$ ,  $P<0,001$ ) и повышением ИСЛМ ( $r=0,948$ ,  $P<0,001$ ).

Таким образом, у больных с МРТБ отмечалось:

1. преобладание гранулоцитов (повышение ИСЛК),
2. микрофагальной системы (повышение ИСНЛ, снижение ИРР),

3. напряжение неспецифического звена иммунитета (повышение ИСНЛ, снижение ИЛГ),
4. развитие аутоиммунных нарушений (снижение ИЛГ),
5. напряжение клеточного звена иммунитета (повышение ИСНМ, ИСЛМ, снижение ИРР),
6. преобладание гуморального звена иммунитета (повышение ИСЛЭ).

При РР повышение ИСЛК обусловлено прямым снижением эф ( $r=0,875$ ,  $P<0,001$ ). Повышение ИСЛК сопровождалось повышением цитокинов: TNF- $\alpha$  ( $r=0,635$ ,  $P<0,01$ ), IL-6 ( $r=0,588$ ,  $P<0,02$ ), IL-4 ( $r=0,574$ ,  $P<0,02$ ) и IL-10 ( $r=0,551$ ,  $P<0,02$ ). Повышение ИСНЛ обусловлено повышениям лейкоцитов ( $r=0,588$ ,  $P<0,02$ ) и с/я ( $r=0,798$ ,  $P<0,01$ ), и снижением лф ( $r=-0,833$ ,  $P<0,001$ ). Повышение ИСНЛ сопровождалось снижением ИСЛМ ( $r=-0,522$ ,  $P<0,05$ ). Снижение ИЛГ связано с повышением лейкоцитов ( $r=0,711$ ,  $P<0,01$ ). Снижение ИСНМ связано с повышением с/я ( $r=0,531$ ,  $P<0,05$ ) и снижением мц ( $r=-0,676$ ,  $P<0,01$ ). Снижение ИСНМ сопровождалось повышением IL-4 ( $r=0,431$ ,  $P<0,1$ ). Снижение ИСЛМ связано с повышением лф ( $r=0,757$ ,  $P<0,001$ ) и снижением мц ( $r=-0,535$ ,  $P<0,05$ ). Повышение ИСЛЭ ( $r=0,662$ ,  $P<0,01$ ) связано с повышением лф ( $r=0,493$ ,  $P<0,05$ ) и достоверным снижением эф. Снижение ИРР связано с повышением ИСЛЭ ( $r=0,606$ ,  $P<0,01$ ).

Таким образом, у больных с РР отмечалось:

1. преобладание в крови гранулоцитов (повышение ИСЛК),
2. напряжение клеточного иммунитета и активация гуморального (прямая зависимость повышения ИСЛК с повышением как провоспалительных (TNF- $\alpha$ , IL-6), так и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), и снижение ИСНМ – с повышением IL-4; повышение ИСНЛ, ИСЛЭ),
3. развитие аутоиммунизации (снижение ИЛГ),
4. преобладание макрофагальной системы (снижение ИСНМ, ИСЛМ),
5. преобладание гиперчувствительности замедленного типа (повышение ИСЛЭ),

б. сдвиг баланса функционального состояния иммунитета в сторону лимфокинов (снижение ИРР).

Таким образом, при МР отмечалось преобладание клеточного звена иммунитета, а при ПР, МРТБ и РР – преобладание гуморального.

## **2.4. Иммунологические параметры прогнозирования течения химиорезистентного туберкулеза легких**

### **2.4.1. Иммунологические параметры прогнозирования течения ХРТБ по показателям цитокинового профиля**

Учитывая данные проведенного исследования можно сделать вывод, что у всех больных ХРТБ, не зависимо типа специфического процесса, клинической формы и при полирезистентности, мультирезистентности и расширенной медикаментозной резистентности МБТ, определялась дисфункция иммунитета, которая проявлялась в угнетении факторов клеточного звена иммунитета и активации – гуморального, а при монорезистентности наоборот.

При этом, у больных ХРТБ TNF- $\alpha$ , являясь хемоаттрактантом для гранулоцитов, обеспечивает их миграцию в очаг воспаления с активацией функции нейтрофильных гранулоцитов. Прогрессивное снижение TNF- $\alpha$  в больных ХТБ указывало на образование фокального некроза и распространение интерстициального фиброза. При этом, при ХТБ TNF- $\alpha$  активирует катаболические процессы, чем и содействует развитию кахексии у данной категории больных.

По данным Lin P.L. et al. (2007) [181], при сниженном уровне TNF- $\alpha$  у человека повышается чувствительность к туберкулезу. Поэтому, TNF- $\alpha$  является критическим цитокином для контроля над туберкулезом. Повышенный его синтез может вызвать иммунопатологию, но его нейтрализация реактивирует латентные и хронические инфекции.

При этом по данным проведенного исследования у больных ХРТБ установлено неблагоприятные прогностические признаки относительно течения специфического процесса:

1. Преобладание гуморального звена иммунитета, что указывает на прогрессирование заболевания.
2. Высокая продукция провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-6 также указывает на прогрессирование специфического процесса. По данным Traseu D. et al. (2008) [209], высокая концентрация TNF- $\alpha$  часто вызывает микрососудистую гиперкоагуляцию и гемодинамические нарушения. Повышение концентрации TNF- $\alpha$  соответствует неблагоприятной динамике процесса, распространенности поражения легочной ткани и наличию полостей распада, коррелирует с тяжестью воспалительного процесса, и потому может служить маркером активности заболевания [4]. Повышение уровня IL-6 в крови можно использовать в качестве маркера для ранней оценки тяжести состояния. Доказано, что одной из причин при туберкулезе легких преобладания гуморального ответа является повышенная секреция IL-6.
3. Высокое содержание противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-4 указывает на активацию гуморального звена иммунитета и угнетение клеточного. По данным Rook G.A. (2007) [200], IL-4 повышает токсичность TNF- $\alpha$ , что приводит к фиброзу легких. При этом, повышение IL-4 и IL-10 приводит к глубоким дефектам антиинфекционной защиты, усиливает прямое повреждающее действие их токсинов на легочную ткань. Поэтому, по нарастанию продукции IL-4 в крови можно прогнозировать прогрессирование ХРТБ.
4. Важным патогенетическим звеном неблагоприятного течения и прогноза при ХРТБ является ранняя гиперактивация продукции TNF- $\alpha$  и IL-10 на фоне депрессии маркеров клеточной иммунной защиты IL-2.

Итак, изучение цитокинового профиля позволяет теоретически обосновать необходимость и рациональность включения в комплекс стандартной противотуберкулезной химиотерапии иммунокорректирующих препаратов. Однако, диагностика состояния иммунитета путем исследования цитокинового профиля слишком дорогостоящая, и не каждая больница может себе его позволить.

#### **2.4.2. Иммунологические параметры прогнозирования течения ХРТБ по показателям лейкоцитарной формулы и гематологическим лейкоцитарным индексам иммунологической толерантности организма**

По данным литературы, разные формы распространенного деструктивного туберкулеза легких являются самостоятельными процессами, которые развиваются на фоне изначально выраженной иммунологической недостаточности, которая создает предпосылки для быстрого формирования больших казеозно-деструктивных изменений и бурного размножения высоковирулентной бактериальной популяции [42, 52, 62]. В это время одним из ключевых факторов склонности к развитию туберкулеза считается снижение эффективности иммунного надзора организма. Ведущая роль в формировании специфических и неспецифических реакций организма, определении его резистентности и реактивности принадлежит системе крови.

Проведенный корреляционный анализ связей между показателями цитокинового профиля, лейкоцитарной формулы и гематологическими лейкоцитарными индексами иммунологической толерантности организма позволил установить, что комплексно данные лейкоцитарной формулы и гематологических лейкоцитарных индексов подтверждают иммунологические изменения, которые проявляются в изменениях цитокинового профиля. Таким образом, комплексно по данным лейкоцитарной формулы и гематологическим лейкоцитарным индексам можно судить о состоянии иммунологической

толерантности организма и преобладании звеньев иммунитета – клеточного или гуморального, что позволит своевременно, быстро и не затратно провести оценку иммунитета с назначением правильно подобранных иммуностимулирующих препаратов.

Таким образом, комплексно по данным лейкоцитарной формулы и гематологическим лейкоцитарным индексам установлено неблагоприятные иммунологические прогностические признаки относительно течения специфического процесса:

1. Повышение ИСЛК можно рассматривать как неблагоприятный фактор в отношении адекватности и своевременности реагирования системы иммунитета в целом. Прогностически повышение ИСЛК является неблагоприятным изменением реактивности организма у больных ХРТБ и может указывать на затяжное течение туберкулеза с возможным переходом в хроническую форму.
2. Повышение ИСНЛ у больных ХРТБ можно рассматривать как критерий активности воспалительного процесса и напряжения неспецифического звена иммунитета. А как известно, резкое и длительное неспецифической защиты организма является неблагоприятным прогностическим признаком
3. Снижение ИЛГ у больных ХРТБ указывает на развитие аутоиммунных нарушений. По данным литературы, существуют разные точки зрения на патогенетическую роль аутоиммунизации:
  - расценивают ее как аутоагрессию,
  - считают ее защитным процессом,
  - она не влияет на течение основного заболевания,
  - патогенетическая роль аутоиммунизации определяется степенью ее выраженности: умеренные не оказывают существенного влияния на течение туберкулеза, но высокий уровень аутоантител может быть

фактором, способствующим развитию иммунопатологического воспаления.

4. Эозинофилия у больных ХРТБ указывает на преобладание гуморального иммунного ответа.
5. Преобладание в крови нейтрофилов, и как следствие микрофагальной системы, у больных ХРТБ содействует угнетению клеточного иммунитета и активации гуморального.
6. Комплексно при снижении эозинофилов, моноцитов и повышении сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов отмечается повышение ИСНЛ, ИСЛМ, ИСНМ, ИСЛЭ и снижение ИЛГ отмечается преобладание гуморального звена иммунитета.
7. При повышении эозинофилов и моноцитов на фоне нормального значения ИСНЛ и снижения ИСНМ, ИСЛМ, ИСЛЭ – преобладание клеточного звена иммунитета.



### **3. Принципы патогенетической иммунотерапии при ХРТБ.**

#### **Классификация и механизм действия иммуностропных препаратов**

Выявленные иммунологические особенности у больных ХРТБ необходимо использовать не только для прогноза течения заболевания, но и служат основанием для назначения иммуностропных препаратов с целью восстановления иммунологической реактивности организма [20, 34, 111, 210]. На сегодня используется большое количество препаратов и методик патогенетической иммуностропной терапии. Но, в последнее время наблюдается тенденция сужения показаний к назначению иммуностропных препаратов широкого спектра действия, поскольку их действие приводит к индукции дифференцировки практически всех лимфоцитов. Также нецелесообразно их назначение больным туберкулёзом с преобладанием гуморального звена иммунитета.

#### **3.1. Классификация иммуностропных препаратов**

На сегодня существуют разные классификации иммуностропных препаратов, которые распределяют:

1. по характеру влияния на иммунную систему;
2. по происхождению и химическому составу;
3. по механизму действия.

#### **Классификация иммуностропных препаратов по характеру влияния на иммунную систему (Р.М. Хайтов, Б.В. Пинегин, 2000 [127])**

1. иммуномодуляторы;
2. иммунокорректоры;
3. иммуностимуляторы;
4. иммунодепрессанты.

**Классификация иммунотропных препаратов по происхождению и химическому составу (Т.П. Маркова [67]):**

<b>№ п/п</b>	<b>Группы</b>	<b>Препараты</b>
<b>I</b>	<b>Препараты бактериального происхождения</b>	
	Лизаты микроорганизмов	бронхо-мунал, ИРС-19, имудон, солкоуравак, Флонивин-БС, сальмозан, продигиозан, пирогенал
	Синтетические препараты	ликопид
<b>II</b>	<b>Препараты растительного происхождения</b>	элеутерококк, китайский лимонник, жень-шень, боярышник, левзея, эхинацея, иммунал
<b>III</b>	<b>Мед и продукты пчеловодства</b>	Прополис, маточное молочко
<b>IV</b>	<b>Гормоны, цитокины и медиаторы</b>	
<b>1</b>	<b>Препараты тимуса</b>	
	Природного происхождения	тактивин, тималин;
	Синтетические препараты	тимоген, имунофан
<b>2</b>	<b>Препараты костного мозга</b>	
	Природного происхождения	миелопид
	Синтетические препараты	серамил
<b>3</b>	<b>Интерфероны</b>	
	Природного происхождения	интерферон лейкоцитарный, лейкинферон
	Рекомбинантные препараты	реальдерон, лаферон, реаферон, интрон А, виферон
<b>4</b>	<b>Индукторы интерферона</b>	
	Природного происхождения	рогасин, мегасин, кагоцел, ридостин, ларифан
	Синтетические препараты	циклоферон, амиксин, полудан, полигуацил
<b>5</b>	<b>Интерлейкины</b>	беталейкин, ронколейкин
<b>6</b>	<b>Моноцито-гранулоцито-макрофагальные колониестимулирующие факторы</b>	лейкомакс, граноцит, нейпоген, лейкоцитарный трансфер-фактор
<b>7</b>	<b>Факторы некроза опухоли</b>	пентоксифилин, трентал
<b>V</b>	<b>Препараты полиэтиленпиперазина</b>	полиоксидоний
<b>VI</b>	<b>Препараты нуклеиновых кислот</b>	
	Природного происхождения	нуклеинат натрия, зимозан, нуклеинат, деринат
	Синтетические препараты	метилурацил, пентоксил
<b>VII</b>	<b>Сульфопиримидиновые производные</b>	диуцифон
<b>VIII</b>	<b>Производные имидазола</b>	левамизол
<b>IX</b>	<b>Производные аминоталгидраза</b>	галавит
<b>X</b>	<b>Иммуноглобулины</b>	иммуноглобулин человека нормальный, иммуноглобулин для в/в введения (био-вен, моноглобин), октогамм, цитотект, интраглобин

№ п/п	Группы	Препараты
	Специфические иммуноглобулины	против токсоплазмы, цитомегаловируса, вирусов герпеса 1-6 типов, уреаплазмы, микоплазмы, гепатита В
XI	Моноклональные антитела	Ат против IgE (omalizumab, ксолар), Ат к TNF- $\alpha$ (infliximab римекейд), Ат к рецептору В-лф (мабтера), Ат к фактору роста сосудов (герцептин)
XII	Иммунодепрессанты	циклоспорин, антилимфоцитарный глобулин, тимидепрессин

### 3.2. Иммуномодуляторы

**Иммуномодуляторы** – это лекарственные средства, обладающие иммуностропной активностью, и которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту) либо вследствие непосредственного влияния препарата на функциональную активность клеток иммунной защиты, либо в результате изменений взаимодействия иммунокомпетентных клеток или их продуктов..

#### Уровни действия иммуномодуляторов [125]:

- влияние на процессы пролиферации и дифференцировку клеток предшественников;
- влияние на транспорт клеток с первичных лимфоидных органов к вторичным, с лимфоидных органов в кровотоки, и с кровотока в ткани;
- влияние на процессы распознавание агента и его презентации, на процессы активации и клональной селекции;
- влияние на функциональную активность иммунокомпетентных клеток, на продукцию и секрецию ими цитокинов;
- влияние на экспрессию рецепторов, в том числе и цитокиновых, и на пути передачи сигналов от рецептора к ядру клеток, на транскрипционные факторы.

**Классификация иммуномодуляторов по происхождению (Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, 2003)**

<b>Группа</b>	<b>Подгруппа</b>	<b>Название</b>	<b>Состав</b>
Микробные	Естественные	Рибомунил	Рибосомы бактерий
		Бронхомунал	Лизаты бактерий
		Имудон	Лизаты бактерий
		ИРС-19	Лизаты бактерий
	Полусинтетические	Ликопид	Глюкозаминилмурамил дипептид
Тимические	Естественные	Тактивин	Пептиды из тимуса крупного рогатого скота
		Тималин	То же
		Тимостимулин	Экстракт из тимуса крупного рогатого скота
	Синтетические	Тимоген	Глютимил-триптофан
		Бестим	γ- глютимин-триптофан
Костно-мозговые	Естественные	Миелопид	Комплекс из 5-ти пептидов
	Синтетические	Серамил	Лей-вал-цис-тир-про-гли
		Имунофан	Арг-асп-лиз-вал-тир-арг
Цитокины	Естественные	Лейкинферон	Комплекс естественных цитокинов
		Суперлимф	
	Рекомбинантные	Ронколейкин	Интерлейкин-2
		Беталейкин	Интерлейкин-1в
		Лейкомакс	Колонистимулирующий фактор
Нейпоген			
Нуклеиновые кислоты	Естественные	Натрия нуклеинат	Смесь некленовых кислот из дрожжей
		Деринат	ДНК из малок осетровых рыб
	Синтетические	Полудан	Комплекс полиадениловой и полиуредиловой кислот
Растительные		Иммунал	Сок эхинацеи пурпурной
Химически чистые	Низкомолекулярные	Левамизол	Фенилимидотиазол
		Диуцифон	Диаминодифенилсульфон с метилурацилом
		Галавит	Производные фталгидрозида
		Гепон	Олигопептид из 14 аминокислот
		Глутоксим	Бис-(γ L-глутамил)- L-цистеин-бис-глицин динатриевая кислота
		Аллоферон	Олигопептид из 13 аминок-т
	Высокомолекулярные	Полиоксидоний	Производное полиэтиленпиперазина

### **Механизмы действия иммуномодуляторов:**

- *Микробные:* основная мишень действия – фагоциты (усиление фагоцитоза, внутриклеточного киллинга бактерий, индукция провоспалительных цитокинов).
- *Тимические:* основная мишень – Т-лимфоциты (повышение функциональной активности Т-клеток, стимуляция дифференцировки предшественников Т-клеток).
- *Цитокины:* плейотропное действие: повышение активности фагоцитов, стимуляция лейкопоэза, стимуляция дифференцировки предшественников, экспрессия рецепторов к IL-2 и др.
- *Нуклеиновые кислоты:* стимуляция пролиферации Т- и В-лимфоцитов, процессов регенерации и репарации; выраженное интерферониндуцирующее действие.
- *Химически чистые:* обладают плейотропным действием

### **Основные принципы применения иммуномодуляторов:**

1. назначают в комплексной терапии;
2. раннее назначение иммуномодуляторов – с первого дня применения этиотропного препарата;
3. для иммуномодуляторов, действующих на фагоцитарное звено иммунитета, основанием для назначения является клиническая картина;
4. можно применять в виде монотерапии при проведении иммунореабилитационных мероприятий, в том числе, при неполном выздоровлении после перенесенного инфекционного заболевания;
5. наличие понижения какого-либо параметра иммунитета, выявленного при иммунодиагностическом исследовании у практически здорового человека, не обязательно является основанием для назначения ему иммуномодулирующей терапии.

### 3.3. Иммунокорректоры

Средства и воздействия, обладающие иммуностропной активностью, которые нормализуют конкретное нарушенное того или иного звена иммунной системы (Т-, В- клеточного звена, фагоцитоза, системы комплемента), уменьшают чрезмерно повышенные показатели или повышают сниженные. Таким образом, иммунокорректоры – это иммуномодуляторы «точечного» действия, которые имеют исключительно изолированное влияние на конкретную функцию иммунокомпетентных клеток. Поэтому, критериями для назначения иммунокорректирующих препаратов всегда должны быть иммунологическими – наличие нарушений в соответствующих звеньях иммунитета.

Таблица 20

#### Классификация иммунокорректоров (G.W. Hadden)

Влияющие преимущественно на:			
клеточное звено (NK-клетки, Т-киллеры)	гуморальное звено (В-лимфоциты, Ig)	макрофагально-моноцитарное звено	интерфероновый статус
- Галавит - Иммуномакс - Тималин - Имунофан - Глутоксим	- Иммуноглобулины - Интерфероны и их индукторы - Бактериальные иммунопрепараты (рибомунил, бронхомунал) - Галавит	- Иммуномакс - Галавит - Полиоксидоний - Нуклеинат - Деринат - Глутоксим - Ликопид	- Препараты интерферона (лаферон, виферон, лаферобион, др.) - Индукторы интерферона (амиксин, лавомакс, циклоферон, кагоцел, протекфлазид - Галавит - Ликопид

Фагоциты выступают мишенями для препаратов бактериального происхождения. При этом, усиление синтеза макрофагов приводит к усилению синтеза практически всех цитокинов, в результате чего происходит усиление функциональной активности факторов как клеточного, так и гуморального

иммунитета. Такое изменение в иммунной системе происходит от периферии к центру.

Основными мишенями для препаратов тимического происхождения выступают Т-лимфоциты. При этом активируется пролиферация и дифференцировка Т-клеток путем усиления продукции IL-2, и влияют на синтез TNF- $\alpha$ , которым присуще плеiotропное действие на разные компоненты иммунной системы, что вызывает изменения их функциональной активности. Такое изменение в иммунной системе происходит от центра к периферии.

Миелопид способен действовать в обоих направлениях.

#### **Основные принципы иммунокоррекции:**

1. *В острый период заболевания* применяются препараты заместительной терапии: готовые факторы иммунной системы – цитокины, иммуноглобулины, интерфероны, глутоксим.
2. Применение иммуностропных препаратов (индукторы интерферона, тимические препараты, иммуномодуляторы) показаны *в период затухающего обострения или ремиссии* заболевания.

#### **3.4. Иммуностимуляторы**

В клинических проявлениях туберкулеза доминируют нарушения клеточного звена иммунитета, поэтому чаще всего назначают клеточные **иммуностимуляторы** – это средства, усиливающие иммунный ответ (лекарственные препараты, пищевые добавки, адьюванты и другие различные агенты биологической или химической природы, стимулирующие иммунные процессы).

Обычно необходимость стимулирования иммунного ответа возникает при развитии иммунной недостаточности, которая сопровождается угнетением функциональной активности эффекторных клеток иммунной защиты.

**Классификация иммуностимуляторов (А.А. Воробьев [44])**

<b>Группа</b>		<b>Подгруппа</b>	
<b>I</b>	<b>Бактериального происхождения</b>	<b>1</b>	Вакцины (BCG, СР)
		<b>2</b>	Микробные липополисахариды грамотрицательных бактерий (продигиозан, пирогенал)
		<b>3</b>	Низкомолекулярные иммунокорректоры
<b>II</b>	<b>Животного происхождения</b>	<b>1</b>	Препараты тимуса, костного мозга (тимолин, тактивин, тимоген, вилозен, миелопид и др.)
		<b>2</b>	Интерфероны ( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ )
		<b>3</b>	Интерлейкины
<b>III</b>	<b>Растительного происхождения</b>	<b>1</b>	Дрожжевые липополисахариды (зимозан, декстрани, глюкани)
<b>IV</b>	<b>Синтетические</b>	<b>1</b>	Производные пиримидинов (метилурацил, пентоксил, оротовая кислота, диуцифон)
		<b>2</b>	Производные имидазола (леваamisол, дибазол)
		<b>3</b>	Микроэлементы (соединения меди, цинка и др.)
<b>V</b>	<b>Регуляторные пептиды</b> (тафцин, доларгин)		
<b>VI</b>	<b>Другие иммуноактивные медицинские препараты</b> (витамины, адаптогены)		

Стимуляция иммунного ответа может быть:

1. активная (специфическая, неспецифическая);
2. пассивная (специфическая, неспецифическая).

Активная стимуляция иммунного ответа основана на влиянии назначенных препаратов на то или иное звено иммунной системы, пассивная (или заместительная иммунотерапия) – на введении готовых клеточных или гуморальных факторов иммунной защиты (специфических иммуноглобулинов, интерферонов, интерлейкинов). Специфическая стимуляция иммунного ответа направлена на повышение иммунитета до антигенов конкретных возбудителей,



а неспецифическая – на тот же эффект через стимуляцию общей реактивности иммунной системы с помощью неспецифических медицинских препаратов.

Активная специфическая стимуляция иммунного ответа реализуется путем введения вакцин и анатоксинов, а неспецифическая – путем использования адьювантов (противотуберкулезной вакцины и др.), и определенных природных веществ (пирогенала, продигиозона и др.) и синтезированных соединений.

Пассивная специфическая стимуляция иммунного ответа реализуется путем применения специфических антител (в том числе моноклональных) и плазмы, а неспецифическая –  $\gamma$ -глобулина, лимфоконцентрата, трансплантация костного мозга, аллогенных препаратов [67].

### 3.5. Иммунодепрессанты

**Иммунодепрессанты** – средства, подавляющие иммунный ответ (лекарственные препараты, обладающие иммуотропностью или неспецифическим воздействием, а также различные агенты биологической или химической природы, угнетающие иммунные процессы).

Основная цель назначения иммунодепрессантов – это задержка процессов пролиферации, дифференцировка и активации лимфоцитов при нежелательном или чрезмерном иммунном ответе. Иммуносупрессивное их действие проявляется в угнетении пролиферации Т- и В-лимфоцитов, торможении синтеза антител и цитокинов. Классическими представителями этой группы являются цитостатики (азатиоприн, метотриксан, винкристин и др.). Основной недостаток этих препаратов – это отсутствие изолированного действия, в результате чего повреждаются самые чувствительные клетки костного мозга и тонкого кишечника.

К антибактериальным препаратам с иммуносупрессивным действием относятся сиролимус (рапамацин) и дактиномицин.

К противовоспалительным препаратам, обладающих иммуносупрессивным действием, относятся глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон) и нестероидные противовоспалительные. Действие этих препаратов основано на значительном ограничении таких проявлений воспаления, как отек, миграцию гранулоцитов и моноцитов в очаг воспаления, и одновременно приводит к снижению противомикробного иммунитета.

Таблица 22

### Классификация иммунодепрессантов (А.А. Воробьев [44])

Группа		Подгруппа	
I	Глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон)		
II	Цитостатики	1	Антиметаболиты: 1. Антагонисты пурина; 2. Антагонисты пиримидина; 3. Антагонисты аминокислот; 4. Антагонисты фолиевой кислоты.
		2	Алкилирующие вещества
		3	Антибиотики
		4	Алкалоиды
		5	Ферменты и ингибиторы ферментов

Иммуносупрессивное действие глюкокортикоидов проявляется также в том, что они [124]:

1. угнетают функциональную активность клеток воспаления, снижая антибактериальную активность фагоцитов;
2. выступают физиологическими регуляторами иммунного ответа на разных его стадиях: рециркуляции лимфоцитов, адгезии клеток к эндотелию, активации лимфоцитов на антигенпрезентирующих клетках, секреции цитокинов и экспрессии цитокиновых рецепторов;
3. угнетают продукцию медиаторов воспаления.

Иммуносупрессивное действие цитостатиков реализуется такими механизмами, как:

1. ингибция синтеза простагландинов (при остром воспалении);
2. предупреждение инфильтрации и активации провоспалительных лейкоцитов (при хроническом воспалении).

Иммуносупрессивным действием обладают также антитела против лимфоцитов, которое проявляется в изолированном угнетении клеточного иммунного ответа (гиперчувствительность замедленного типа) при сохранении антителообразования [188].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, химиорезистентный туберкулез легких является неблагоприятным прогностическим признаком эпидемиологического неблагополучия, причиной хронизации туберкулеза и смертности от него.

Правильно назначенная противотуберкулезная химиотерапия при химиорезистентном туберкулезе легких влияет только на микобактерии туберкулеза, но не устраняет всех изменений, которые произошли в организме в результате болезни, а значит, не может обеспечить полноценного выздоровления. Поэтому, надо понимать, что эффективность лечения химиорезистентного туберкулеза легких напрямую зависит от состояния иммунной системы.

В патогенезе химиорезистентного туберкулеза легких перестройка иммунной системы играет весьма значительную роль. В связи с этим, изучение иммунного статуса и отдельных его характеристик у этих больных на различных этапах лечения имеет большое значение для решения вопроса о рациональном лечении, а также для оценки течения и прогнозирования туберкулезного процесса.

Формирование химиорезистентных штаммов микобактерий туберкулеза и увеличение количества больных с иммунодефицитами создают новые проблемы перед фтизиатрами всего мира. Поэтому, существует необходимость изучения иммунологии химиорезистентного туберкулеза.

Вторичная иммунологическая недостаточность лежит в основе развития химиорезистентного туберкулеза легких и существенно влияет на его течение и качество лечения. Иммунологическая дисрегуляция становится причиной усиления патологического процесса в легких. С другой стороны, длительное воздействие микобактерии туберкулеза способствует формированию вторичной иммунологической недостаточности, которая прогрессирует в разгар заболевания и усугубляется на фоне проведения антимикобактериальной химиотерапии.

Течение туберкулеза сопряжено с развитием Т-клеточной иммуносупрессии выраженность, которой определяет риск развития неблагоприятного исхода. При этом, следует учитывать не только цитотоксическое действие микобактерий туберкулеза, но и аналогичное влияние некоторых противотуберкулезных препаратов на иммунокомпетентные клетки крови.

Поэтому, включение в комплексную терапию больных химиорезистентным туберкулезом легких иммуностропных препаратов способствует ускорению нормализации показателей иммунитета, стимулированию защитных сил организма и более быстрой регрессии туберкулезного процесса. При этом, назначение иммуностропных препаратов целесообразно только при наличии соответствующих изменений в иммунной системе. Необходимо помнить, что применение кортикостероидов усугубляет иммунодефицит и замедляет процесс восстановления иммунного статуса

Серьезной задачей для фтизиатров является выбор методов диагностики иммунологических изменений, учет неспецифических и специфических реакций, правильная трактовка полученных результатов и определение критериев выявленных изменений, характерных для закономерных защитных реакций и иммунодефицитных состояний.

Учитывая полученные нами данные корреляции между показателями цитокинового профиля, лейкоцитарной формулы и интегральными гематологическими лейкоцитарными индексами иммунологической толерантности организма, можно на самых ранних стадиях развития заболевания, не прибегая к специальным сложным и дорогостоящим методам исследования состояния иммунитета, оценить в динамике разные звенья иммунной системы комплексно по данным лейкоцитарной формулы и гематологическим лейкоцитарным индексам, что позволит своевременно, быстро и не затратно провести оценку иммунитета с назначением правильно подобранных иммуностропных препаратов

Необходимо помнить, что применять иммуностропные препараты необходимо лишь после тщательного иммунологического исследования с выяснением конкретно нарушенного звена иммунной системы. Назначение иммунокорригирующих средств «на всякий случай» может привести к нежелательным последствиям.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова, Ю.Н. О системе цитокинов [Текст] / Ю.Н. Александрова // Педиатрия. – 2007. – Том 86, № 3. – С. 124-128.
2. Александріна, Т.А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні [Текст ] / Т.А. Александріна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. - № 2. – С. 7-12.
3. Астахова, И.М. Причины неэффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью [Текст ] / И.М. Астахова, Т.Н. Астахова, Н.В. Емец [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2008. - № 8. – С. 84-87.
4. Аутеншлюс, А.И. Антитела к антигенам микобактерии у больных туберкулезом легких [Текст ] / А.И. Аутеншлюс, А.Н. Шкунов // Пробл. туберкулеза и болезней лёгких. – 2004. - № 11. – С. 37-49.
5. Бабич, П.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение второе. Применение критерия хи-квадрат [Текст ] / П.Н. Бабич, А.В. Чубенко, С.Н. Лапач // Укр. мед. часопис. – 2004. – № 2 (40). – С. 138-144.
6. Бажанова, Е.Д. Роль TNF в механизмах апоптоза [Текст ] / Е.Д. Бажанова // Естественные науки. – 2010. - № 4. – С. 100-109.
7. Белецкий, И.П. Пути передачи цитотоксического сигнала рецепторами семейства TNF-Rs (обзор) [Текст ] / И.П. Белецкий, И.П. Белецкий, А.Б. Мошникова, О.В. Прусакова // Биохимия. – 2002. – Т. 67, вып. 3. – С. 343-353.
8. Бережная, Н.М. Иммунология злокачественного роста [Текст ] / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун. – К.: Наукова думка. – 2005. – 791 с.
9. Бережная, Н.М. Иммунологические исследования в клинике: состояния вопроса [Текст ] / Н.М. Бережная // Иммунология. – 2006. – № 1. – С. 18-23.
10. Бережная, Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы [Текст ] / Н.М. Бережная // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 26-34.

11. Васильева, О.А. Особенности иммуноксического действия противотуберкулезных химиопрепаратов [Текст ] / О.А. Васильева, О.И. Уразова, О.В. Воронкова // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9. - № 2-3. – С. 217-218.
12. Васильева, А.М. Туберкулез, как медико-социальная проблема [Текст ] / А.М. Васильева, С.С. Меметов, О.В. Назарец // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2003. - № 4. – С. 37-40.
13. Вишневский, Б.И. Частота и структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при различных локализациях заболевания [Текст ] / Б.И. Вишневский, Л.Н. Стеклова // Пробл. туберкулеза и болезней лёгких. – 2008. - № 2. – С.5-7.
14. Воронкова, О.В. Иммунопатология туберкулеза легких [Текст ] / О.В. Воронкова, О.И. Уразова, В.В. Новицкий, А.К. Стрелис. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. – 194 с.
15. Воронкова, О.В. Особенности иммунного дисбаланса при различных клинико-патогенетических вариантах остро прогрессирующего туберкулеза легких [Текст ] / О.В. Воронкова, О.И. Уразова, В.В. Новицкий [и др.] // Бюл. сиб. медицины. – 2010. - № 4. – С. 42-50.
16. Воронкова, О.В. Цитокинпродуцирующая активность мононуклеарных лейкоцитов периферической крови больных туберкулезом легких до и на фоне химиотерапии [Текст ] / О.В. Воронкова, В.А. Синицына // Вестник РГМУ. – 2005. – № 31421. – С. 159-160.
17. Гайович, А.І. Поширеність резистентних мікобактерій туберкульозу у хворих на туберкульоз легень та їх вплив на результати лікування [Текст ] / А.І. Гайович, В.М. Вайс // Укр. пульмонол. журн. – 2003. - № 2. – С.141.
18. Гаєва, Г.В. Ретроспективне дослідження первинної медикаментозної резистентності M. Tuberculosis в уперше виявлених хворих на туберкульоз легень по м. Києву за 2002-2003 роки [Текст ] / Г.В. Гаєва // Укр. пульмонол. журн. – 2004. – №3. – С. 7-10.



19. Гергерт, В.Я. Иммунология туберкулеза [Текст ] / В.Я. Гергерт – Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы. – М., 2000. – С. 18-21.
20. Гельцер, Г.И. Применение цитокинов в комплексном лечении болезней органов дыхания [Текст ] / Г.И. Гельцер, Е.В. Просекова, Н.М. Кондрашова // Клин. медицина. – 2004. – Т. 82, № 9. – С. 13-19.
21. Гельцер, Г.И. Система цитокинов и болезни органов дыхания [Текст ] / [Г.И. Гельцер, Е.В. Маркелова, Е.В. Просекова, Е.А. Кочеткова] // Тер. архив. – 2002. – № 11. – С. 94-99.
22. Гнида, С.С. Характеристика Т-лимфоцитов у больных туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-устойчивые *Mycobacterium tuberculosis* [Текст ] / С.С. Гнида [и др.] // Материалы VII Российского съезда фтизиатров «Туберкулез сегодня». – М., 2003. – С. 42.
23. Голованова, Б.В. Исследование профиля цитокинов при первичном билиарном циррозе [Текст ] / Б.В. Голованова, Л.Ю. Ильченко, Т.М. Царегородцева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 3. – С. 133.
24. Гольдберг, Е.Д. Динамическая теория регуляции кроветворения и роль цитокинов в регуляции гемопоэза [Текст ] / Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. // Мед. иммунология. – 2001. - № 4. – С. 487-497.
25. Гринь, В.К. Показатели гемограммы как критерии оценки тяжести течения ожоговой болезни, ее осложнений и эффективности проводимого лечения [Текст ] / Гринь В.К., Сперанский И.И., Колесникова Л.И. [и др.] // Материалы II Всерос. науч.-практ. конференции «Интенсивная медицинская помощь: проблемы и решения», 7-8 октября 2004, Ленинск-Кузнецкий. – Новосибирск, 2004. – С. 28-29.
26. Гриппи, М.А. Патофизиология легких [Текст ]. – Изд. 2-е, исправ. – М.: Бином; Х.: МТК-книга, 2005. – 304 с., ил.

27. Гунтупова, Л.Д. Цитокиновый профиль при гранулематозных болезнях легких [Текст ] / Л.Д. Гунтупова, С.Е. Борисов, Е.А. Купавцева [и др.] // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 6. – С. 10-13.
28. Демьянов, А.В. Диагностическая ценность исследования цитокинов в клинической практике [Текст ] / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20-35.
29. Дмитриев, В.А. Глобальная проблема туберкулеза и современная стратегия ВОЗ борьбы с ним [Текст ] / В.А. Дмитриев // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – № 5-6. – С. 3-6.
30. Дранник, Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология [Текст ] / Г.Н. Дранник. – Киев, 2010. – 547 с.
31. Европейские государства-члены демонстрируют новую решимость в борьбе с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза [Электронный ресурс ] / 61-а сесія Європейського регіонального комітету ВООЗ, Лондон-Баку, 14 вересня 2011 р. – Режим доступа: **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.**sections/latest-press-releases /european-memberstates-show-new-resolve-in-tackling-multidrug-resistant-tb.
32. Еремеев, В.В. Взаимодействие макрофаг-микобактерия в процессе реакции микроорганизма на туберкулезную инфекцию [Текст ] / В.В. Еремеев, К.Б. Майоров // Пробл. туберкулеза. – 2002. – № 3. – С. 54-57.
33. Ерохин, В.В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулеза [Текст ] / В.В. Ерохин // Пробл. туберкулеза. – 2009. - № 11. – С. 3-8.
34. Ершов, Ф.И. Цитокины – новое поколение биотерапевтических препаратов [Текст ] / Ф.И. Ершов // Вестник Российской АМН. – 2006. – № 9-10. – С. 45-50.
35. Загаба, Л.М. Частота выявления мультирезистентного туберкулеза среди больных с впервые выявленным туберкулезом легких [Текст ] / Л.М. Загаба // Сб. мат. II междунар. науч.-практ. конф. – Гомель, 2011. – С. 75-76.

36. За рівнем захворюваності на туберкульоз Україна сьома в Європі [Електронний ресурс ]. – Режим доступа: [http://provodyn.com/news\\_2011-11-16/12659-za-rivnem-zahvoryuvanosti-na-tuberkulozukrayina-soma-v-ievropi.html](http://provodyn.com/news_2011-11-16/12659-za-rivnem-zahvoryuvanosti-na-tuberkulozukrayina-soma-v-ievropi.html)
37. Зиновьев, И.П. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких [Текст ] / И.П. Зиновьев, Н.А. Эсаулова, В.Г. Новиков, И.А. Коковихина // Пробл. туберкулеза. – 2009. - № 4. – С. 37-38.
38. Иванкова, О.В. Ефективність хіміотерапії у хворих на хронічний туберкульоз легень залежно від профілю резистентності мікобактерій туберкульозу [Текст ] / О.В. Иванкова // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № 1. – С. 40-41.
39. Ильина, Т.Я. Резистентность микобактерий туберкулеза у впервые выявленных больных туберкулеза и при рецидивах заболевания [Текст ] / Т.Я. Ильина, А.А. Жангиреев, О.А. Сидоренко // Пробл. туберкулеза и болезней лёгких. – 2003. - № 2. – С. 19-21.
40. Ільїнська, І.Ф. Апоптоз нейтрофілоцитів та його роль в патогенезі запальних процесів в легенях туберкульозного та неспецифічного генезу [Текст ] / І.Ф. Ільїнська, О.М. Рекалова, Л.В. Арєф'єва [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № 2. – С. 32-38.
41. Кадагидзе, З.Г. Цитокины [Текст ] / З.Г. Кадагидзе // Практическая онкология. – 2003. – Т.4, № 3. – С. 131-139.
42. Казак, Т.И. Морфологические различия очагов туберкулезного воспаления, отражающие иммунную реактивность организма [Текст ] / Казак Т.И. // Проблемы туберкулеза. – 2003. - № 3. – С. 36-40.
43. Казмірчук, В.Є. Клінічна імунологія і алергологія [Текст ] / В.Є. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. – Вінниця: Нова книга. – 2006. – С. 267-275.
44. Кетлинский, С.А. Эндогенные иммуномодуляторы [Текст ] / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, А.А. Воробьев. – С. Пб.: Гиппократ, 1992. – 255 с.

45. Кисина, Т.Е. Нарушения специфического иммунного ответа у больных туберкулезом легких [Текст ] / Т.Е. Кисина, И.С. Фрейдлин, Б.Е. Кноринг [и др.] // Мед. иммунология. – 2006. – № 2-3. – С. 270-271.
46. Кисина, Т.Е. Особенности специфического иммунного ответа у отдельных больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких [Текст ] / Т.Е. Кисина, И.С. Фрейдлин, Б.Е. Кноринг [и др.] // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8. - № 4. – С. 501-510.
47. Кноринг, Б.Е. Показатели иммунитета и степень активности аденозиндеаминазы у больных туберкулезом легких [Текст ] / [Б.Е. Кноринг, О.Т. Титаренко, И.Я. Сахарова, Г.П. Логинова] // Пробл. туберкулеза и болезней лёгких. – 2002. - № 7. – С. 32-35.
48. Колобовникова, Ю.В. Показатели клеточного и гуморального иммунного ответа при туберкулезе легких, сопровождающемся эозинофилией [Текст ] / Ю.В. Колобовникова, О.И. Уразова, В.В. Новицкий [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. - № 1. – С. 39-45.
49. Комиссарова, И.Г. Спектр лекарственной устойчивости M. Tuberculosis у больных туберкулезом легких при полирезистентности, множественной и обширной лекарственной устойчивости [Текст ] / И. Г. Комиссарова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - № 4. – С. 202.
50. Комиссарова, О.Г. Обширная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – глобальная угроза для человечества [Текст ] / О.Г. Комиссарова, Р.Ю. Абдуллаев, В.В. Ерохин // Врач. – 2010. - №5. – С. 25-27.
51. Комиссарова, О.Г. Сравнительный анализ эффективности лечения больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ с множественной (МЛУ) и обширной лекарственной устойчивостью (ОЛУ) к противотуберкулезным препаратам [Текст ] / О.Г. Комиссарова, В.Ю. Мишин, Р.Ю. Абдуллаев // XIX национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. трудов конгресса. – Москва. – 2009. – С. 318.

52. Комогорова, Е.Э. Особенности иммунологических показателей у больных с различными формами туберкулеза легких [Текст ] / Е.Э. Комогорова, Е.В. Костенко, В.Ф. Стаханов [и др.] // Иммунология. – 2005. – № 1. – С. 45-49.
53. Коненков, В.И. Комплексная оценка уровня спонтанной продукции цитокинов в культуре мононуклеарных клеток периферической крови здорового человека [Текст ] / В.И. Коненков [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2005. - № 2. – С 33-37.
54. Кононец, А.С. Клинические проявления и эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в противотуберкулезных учреждениях ФСИН России [Текст ] / А.С. Кононец, С.Г. Сафонова, С.В. Сидорова [и др.] // Пульмонология. – 2008. - № 3. – С. 67-72.
55. Кононова, Т.Е. «Реакция мононуклеарных лейкоцитов крови при действии противотуберкулезных препаратов резервного ряда (исследование in vitro)» [Текст ] / Т.Е. Кононова // Автореф. дисс... к. мед. н., 14.03.03 – патологическая физиология. – Томск, 2010. – 14 с.
56. Корж, Е.В. Состояние иммунной системы у больных деструктивным туберкулёзом лёгких в период эпидемии [Текст ] / Е.В. Корж, О.А. Трунова, Е.В. Дмитриенко // Укр. пульмон. журн. – 2004. - № 2. – С. 35-38.
57. Лапач, С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст ] / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.М. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
58. Лепшина, С.М. Проблемы химиорезистентного туберкулёза на современном этапе [Текст ] / С.М. Лепшина // Архив клин. и эксперимент. мед. – 2008. - № 1. – С. 77-80.
59. Литвиненко, Н.А. Прогностичні критерії розвитку розширеної резистентності мікобактерій туберкульозу у хворих на мультирезистентний туберкульоз [Текст ] / Н.А. Литвиненко, М.В. Погребна, С.О. Черенько [та

- інш.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. - № 4. – С. 31-35.
60. Литвиненко, Н.А. Профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів у хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ залежно від випадку захворювання [Текст ] / Н.А. Литвиненко, С.О. Черенко, М.В. Погребна [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. - № 4. – С. 85-91.
61. Лядова, И.В. Реакции Т-клеточного иммунитета при туберкулезе: экспериментальные и клинические исследования [Текст ] / И.В. Лядова, В.Я. Гергерт // Пробл. туберкулеза. – 2009. - № 11. – С. 9-18.
62. Макарова, О.В. Иммуноморфология гранулематозного воспаления при Th1- и Th2-типе иммунного ответа [Текст ] / Макарова О.В., Михайлова Л.П. // Арх. патологии. – 2008. - № 6. – С. 48-53.
63. Макарова, О.П. Функциональная активность альвеолярных макрофагов при обострении туберкулеза легких [Текст ] / О.П. Макарова, Л.Н. Шишкина, А.П. Огиренко [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2003. - № 11. – С. 29-32.
64. Малиев, Б.М. Характеристика механизмов защиты у больных с лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких [Текст ] / Б.М. Малиев, Р.П. Селицкая, М.П. Грачёва [и др.] // Пробл. туберкулеза и болезней лёгких. – 2005. - № 6. – С. 33-35.
65. Марданян, С.С. Эластаза нейтрофилов в сыворотке крови и активность ингибиторов у больных туберкулёзом лёгких [Текст ] / [С.С. Марданян, Е.Г. Саркисов, М.А. Андреасян, Л.Г. Барамян] // Проблемы туберкулёза. – 2002. - № 2. – С. 37-39.
66. Маркелов, Е.В. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях [Текст ] / Е.В. Маркелов, А.В. Костюшко, В.Е. Красников // Тихоокеанский мед. журнал. – 2008. - № 3. – р. 24-29.

67. Маркова, Т.П. Иммунотропные препараты. За и против [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.immun.medprofedu.ru/specialist.htm>
68. Марущак, М.І. Особливості патогенетичних механізмів ендогенної інтоксикації та гуморального імунітету при експериментальному гострому ураженні легень [Текст] / М.І. Марущак // Вісник. наук. досліджень. – 2011. - № 3. – С. 108-111.
69. Марущак, М.І. Система фактора некрозу пухлин альфа в патогенезі експериментального гострого ураження легень [Текст] / М.І. Марущак // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. - № 2. – С. 27-31.
70. Маянский, А.Н. Туберкулез (микробиологические и иммунопатогенетические аспекты) [Текст] / А.Н. Маянский // Иммунология. – 2001. - № 2. – С. 53-63.
71. Медников, Б.Л. Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* [Текст] / Б.Л. Медников // Пульмонология. – 2005. - № 2. – С. 5-8.
72. Мельник, В.М. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі невирішені питання [Текст] / [В.М. Мельник, І.О. Новожилова, В.Г. Матусевич, М.І. Линник] // Укр. пульмонол. журн. – 2012. - № 1. – С. 5-7.
73. Мельник, В.М. Історія виникнення і розвитку хіміорезистентного туберкульозу в Україні [Текст] / В.М. Мельник, А.М. Приходько, Л.Ф. Ареф'єва // Укр. пульмонол. журн. – 2012. - №2. – С. 59-61.
74. Мироджов, Г.К. Цитокины в патогенезе и патогенетической терапии хронического вирусного гепатита С [Текст] / Г.К. Мироджов // В кн: Клинические очерки по гепатологии и гастроэнтерологии. – Душанбе, 2006. – С. 74-84.
75. Мишин, В.Ю. Особенности течения процесса и эффективность лечения больных туберкулёзом лёгких, выделяющих микобактерии туберкулёза с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулёзным

- препаратам [Текст ] / [В.Ю. Мишин, О.Г. Комисарова, В.И. Чуканов, А.С. Кононец] // Пробл. туберкулеза. – 2009. - № 2. – С. 50-52.
76. Мишин, В.Ю. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст ] / В.Ю. Мишин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 208 с.
77. Мишин, В.Ю. Эффективность лечения туберкулёза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью [Текст ] / В.Ю. Мишин, В.И. Чуканов, И.А. Васильева // Пробл. туберкулеза и болезней лёгких. – 2002. - № 12. – С. 18-23.
78. МОЗ України. Туберкульоз в Україні [Текст ] / За ред. В.М. Князевича. – К., 2008. – 75 с.
79. МОЗ України. Центр медичної статистики МОЗ України. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник за 2000-2011 роки) [Текст ] / За ред. О.К. Толстоганова. – К., 2012. – 98 с.
80. Мустафина, Ж.Г. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией [Текст ] / Мустафина Ж.Г., Крамаренко Ю.С., Кобцева В.Ю. // Клин. лаб. диагностика. – 1999. - № 5. – С. 47-48.
81. Мякишева, Т.В. Сравнительная характеристика течения лекарственно-устойчивого и лекарственно-чувствительного туберкулёза легких у впервые выявленных больных молодого возраста [Текст ] / Т.В.Мякишева, В.Ю. Мишин // Пульмонология. – 2009. - № 3. – С. 96-100.
82. Найда, І.В. Фагоцитуючі клітини та їх роль при туберкульозу [Текст ] / І.В. Найда // Укр. пульмонол. журн. – 2001. - № 3. – С. 67-71.
83. Никонова М.Ф. Пролиферативный статус Th-1 и Th-2-клеток человека [Текст ] / М.Ф. Никонова, А.А. Ярилин // Иммунология. – 2006. – № 4. – С. 203-207.
84. Новицкий, В.В. Иммунный статус больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких на фоне



- противотуберкулезной химиотерапии [Текст ] / В.В. Новицкий, А.К. Стрелис, В.А. Серебрякова [и др.] // Иммунология. – 2007. – № 1. – С. 27-30.
85. Новицкий, В.В. Особенности функциональной активности лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких [Текст ] / В.В. Новицкий, А.К. Стрелис, О.И. Уварова [и др.] // Иммунология. – 2006. – № 2. – С. 76-79.
86. Новицкий, В.В. Патология иммунитета: причина или следствие туберкулезной инфекции? [Текст ] / В.В. Новицкий, О.И. Уразова, А.К. Стрелис [и др.] // Бюлл. сибирской медицины. – 2006. – № 2. – С. 70-75.
87. Новицкий, В.В. Цитокинпродуцирующая активность мононуклеарных лейкоцитов периферической крови у больных туберкулезом лёгких до лечения и на фоне химиотерапии [Текст ] / В.В. Новицкий, В.А. Синицына, О.В. Воронкова [и др.] // Пробл. туберкулеза и болезней лёгких. – 2005. - № 6. – С. 39-42.
88. Норейко, Б.В. Иммунологические аспекты фтизиатрии [Текст ]: монография / Б.В. Норейко. – Севастополь: “Вебер”. – 2003. – 231 с.
89. Островский, В.К. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях [Текст ] / [В.К. Островский, А.В. Машенко, Д.В. Янголенко, С.В. Макаров] // Клиническая диагностика. – 2006. - № 6. – С. 50-53.
90. Петренко, В.М. Основні клінічні фактори, що впливають на ефективність лікування хворих із вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень із бактеріовиділенням [Текст ] / В.М. Петренко, Н.А. Литвиненко // Укр. пульмонолог. журн. – 2004. - № 3. – С. 11-15.
91. Петренко, В.М. Туберкульоз із розширеною резистентністю до протитуберкульозних препаратів: ситуація в Україні [Текст ] / В.М. Петренко, С.О. Черенько, Н.А. Литвиненко [та інш.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2007. - № 3. – С. 55-57.

92. Петренко, В.М. Эффективность применения в клинико краткосрочного контролируемого лечения (DOTS) у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулёзом лёгких [Текст ] / В.М. Петренко, М.А. Литвиненко // Пробл. туберкулеза и болезней лёгких. – 2005. - № 3. – С. 16-20.
93. Платонова, І.Л. Особливості імунітету у хворих на туберкульоз легень в сучасних умовах епідемії туберкульозу [Текст ] / І.Л. Платонова, О.А. Ткач, М.І. Сахелашвілі [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2010. - № 2. – С. 63-65.
94. Платонова, І.Л. Оцінка ефективності антимікобактеріальної терапії у хворих на туберкульоз легень за показниками імунологічних досліджень [Текст ] / І.Л. Платонова, О.А. Ткач, М.І. Сахелашвілі [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. - № 2. – С. 21-25.
95. Пурьска, М.Б. Динаміка мультирезистентності мікобактерій туберкульозу в період епідемії [Текст ] / М.Б. Пурьска // Практ. медицина. – 2008. - № 3. – С. 137-141.
96. Савоненкова, Л.Н. Показатели периферической крови у больных гастроинтестинальным туберкулезом [Текст ] / Савоненкова Л.Н. // Клинич. лаб. диагностика. – 2003. - № 12. – С. 35-38.
97. Сазыкин, В.Л. Характеристика эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России в динамике на основе интегральных оценок [Текст ] / В.Л. Сазыкин // Пробл. туберкулеза и болезней лёгких. – 2005. – № 5. – С. 36-39.
98. Салина Т.Ю. Особенности продукции фактора некроза опухоли а при туберкулезе легких и внелегочных локализаций [Текст ] / Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова // Цитокины и воспаление. – 2010. - № 1. – С.45-18.
99. Самойлова, А.Г. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза – актуальная проблема фтизиатрии (обзор литературы) [Текст ] / А.Г. Самойлова, А.О. Марьяндышев // Пробл. туберкулеза и болезней лёгких. – 2005. - № 7. – С. 3-8.

100. Сахарова, И.Я. Особенности иммунного ответа при диссеминированном туберкулезе легких с лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий [Текст ] / И.Я. Сахарова, Г.Ю. Васильева, Б.Е. Кноринг [и др.] // Мед. иммунология. – 2006. – № 2-3. – С. 287-288.
101. Сахарова, И.Я. Показатели приобретенного иммунитета и катионные белки нейтрофильных гранулоцитов при туберкулезе легких [Текст ] / И.Я. Сахарова, Б.М. Ариэль, Л.А. Скворцова [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 2003. - № 10. – С. 50-53.
102. Сахарян, М.Д. Прогнозирование риска развития лекарственной устойчивости возбудителя у больных легочным туберкулезом [Текст ] / [М.Д. Сахарян, Г.Р. Минасян, Д.Г. Хачатрян, Е.П. Стамболцян] // Пробл. туберкулеза и болезней лёгких. – 2006. - № 1. – С. 40-43.
103. Сахно, Л.В. Интерлейкин-2 в коррекции анергии Т-клеток у больных туберкулёзом лёгких [Текст ] / Л.В. Сахно, М.А. Тихонова, А.А. Останин [и др.] // Пробл. туберкулеза и болезней лёгких. – 2006. - № 1. – С. 48-51.
104. Сахно, Л.В. Т-клеточная анергия в патогенезе иммунной недостаточности при туберкулезе легких [Текст ] / Л.В. Сахно, М.А. Тихонова, Е.В. Курганова [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 2004. - № 11. – С. 23-28.
105. Свищевская, Е.В. Иммунитет при туберкулезе и аспергиллезе (обзор) [Текст ] / Е.В. Свищевская, В.С. Митрофанов, Р.И. Шендерова [и др.] // Пробл. мед. микологии. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 3-13.
106. Серебрякова, В.А. «Иммуномодулирующие свойства основных и резервных препаратов стандартной химиотерапии туберкулёза лёгких» [Текст ] / В.А. Серебрякова // Автореф. дисс. ... д. мед. н., 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, 14.03.03 – патологическая физиология. – Томск, 2010 – 40 с.
107. Середа, В.Г. Системный уровень INF $\gamma$  и IL-10 при различных формах туберкулеза органов дыхания у больных от 3-х до 17 лет [Текст ] / В.Г. Середа, Е.В. Маркелова // Мед. иммунология. – 2006. – № 2 – 3. – С. 288-289.

108. Симбирцев, А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма [Текст ] / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9-16.
109. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции [Текст ] / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 2. – С. 16-22.
110. Спасенко, О. Особливості біологічних властивостей збудника туберкульозу [Текст ] / О. Спасенко, Л. Холодна // Вісник НАН України. – 2006. - № 8. – С. 13-16.
111. Стахеева, В.В. Опыт применения рекомбинантного интерлейкина-2 у детей из группы риска по туберкулезу из ДДУ Астрахани [Текст ] / В.В. Стахеева, О.А. Башкина // International Journal of Immunorehabilitation. – 2009. - № 1.- С. 123-124.
112. Суркова, Л.К. Продукция цитокинов у больных прогрессирующим туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью [Текст ] / Л.К. Суркова, Е.М. Скрягина, Г.Л. Гуревич [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. – 2007. – № 4. – С. 102-107.
113. Сухинин, Д.А. Оценка достоверности данных клинических исследований [Текст ] / Д.А. Сухинин // Укр. мед. часопис. – 2003. - № 1. – С. 6-8.
114. Суховой, Ю.Г. Иммунный статус больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, страдающих частой респираторной вирусной инфекцией [Текст ] / Ю.Г. Суховой, С.А. Петров, А.В. Попов [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 2004. - № 11. – С. 28-31.
115. Титов, В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действия интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы [Текст ] / В.Н. Титов // Клин. лабораторная диагностика. – 2003. - № 11. – С. 40-43.

116. Тодоріко, Л.Д. Особливості епідемії та патогенезу хіміорезистентного туберкульозу на сучасному етапі [Текст ] / Л.Д. Тодоріко // Клин. иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2011. - № 4. – С. 38-41.
117. Туберкулез. Патогенез, защита, контроль [Текст ]: пер. с англ. / под ред. Б.Р. Блума. –М., 2002. – 186 с.
118. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью [Текст ]: пер. с англ. / под ред. И. Бастиана, Ф. Порталс. – М.: Медицина и жизнь, 2003. – 368 с.
119. Тюлькова, Т.Е. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции [Текст ] / Т.Е. Тюлькова, Ю.П. Чугаев, Э.А. Кашуба // Проблемы туберкулеза. – 2008. - № 11. – С. 48-54.
120. Тюрин, Ю.Н. Статистический анализ данных на компьютере [Текст ] / Ю.Н. Тюрин, А.А. Макаров. – ИНФРА-М, Москва, 1998. – 528 с.
121. Фещенко, Ю.І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення [Текст ] / Ю.І. Фещенко // Укр. хіміотерап. журн. – 2011. - № 4. – С. 41-43.
122. Фещенко, Ю.И. Отечественная фтизиатрия сегодня: по итогам рабочего совещания [Текст ] / Ю.И. Фещенко, С.А. Черенко // Здоров'я України. – 2007. - №2/1. – С. 11-12.
123. Фещенко, Ю.І. Туберкульоз: організація діагностики, лікування, профілактики та контролю за смертністю [Текст ] / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник, Л.В. Турченко, С.В. Лірник. – К.: Здоров'я, 2010. – 448 с.
124. Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы [Текст ] / Фрейдлин И.С., Тоголян А.А. – СПб.: Наука, 2001. – 390 с.
125. Фрейдлин, И.С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции [Текст ] / И.С. Фрейдлин // Мед. иммунология. – 2005. – № 4. – С. 347-354.
126. Фрейдлин, И.С. Современные представления о фагоцитарной теории [Текст ] / Фрейдлин И.С. // Иммунология. – 2008. - № 5. – С. 4-10.

127. Хаитов, Р.М. Современные иммуностимуляторы: основные принципы их применения [Текст ] / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2000. - № 5. – С. 4-7.
128. Хафизов, А.Б. Изучение состояния неспецифической резистентности организма при туберкулезе легких [Текст ] / А.Б. Хафизов // Современные наукоемкие технологии. – 2005. - № 8. – С. 73-74.
129. Хейфец, Л.Б. Микробиологические аспекты выявления больных туберкулёзом с лекарственной устойчивостью (обзор) [Текст ] / Л.Б. Хейфец // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2004.– № 5.– С. 3-6.
130. Хонина, Н.А. Особенности иммунитета у больных с различными формами туберкулеза легких [Текст ] / Хонина Н.А., Никонов С.Д., Шпилевский С.В. [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 2000. – № 1. – С. 30-32.
131. Худушина, Т.А. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у впервые выявленных больных туберкулезом легких [Текст ] / Т.А. Худушина, Е.П. Волошина, Н.В. Адамович [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2005. - № 12. – С. 37-39.
132. Циганкова, Л.М. Туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій до протитуберкульозних препаратів [Текст ] / Л.М. Циганкова // Профілактична медицина. – 2009.– № 1.– С. 61-64.
133. Черенько, С.О. Класифікація мультирезистентного туберкульозу, визначення випадку захворювання та сучасні підходи до його лікування [Текст ] / С.О. Черенько // Укр. пульмонол. журн. – 2008. - № 3. – С. 10-11.
134. Черенько, С.О. Проблема хіміорезистентного туберкульозу [Електронний ресурс ] / С.О. Черенько. – Режим доступа: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/people/tubrezist.htm>.
135. Чернушенко, Е.Ф. Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии [Текст ] / Е.Ф. Чернушенко // Укр. пульмонол. журн. – 2003. - № 2. – С. 90-96.

136. Чернушенко, Е.Ф. Актуальные проблемы фтизиоиммунологии (обзор литературы и собственные наблюдения) [Текст ] / Е.Ф. Чернушенко // Журнал АМН України.–2004.–Т.10, № 2. – С.352-367.
137. Чернушенко, Е.Ф. Иммунологические методы в диагностике туберкулеза [Текст] / Е.Ф. Чернушенко // Лаб. диагностика. – 2005. - № 2. – С. 63-66.
138. Чернушенко, Е.Ф. Иммунологические механизмы прогрессирования туберкулёза [Текст ] / Е.Ф. Чернушенко, А.Р. Панасюкова // Екологічні проблеми у фтизіатрії і пульмонології: матеріали наук.-практ. конференції. – Київ, 2004. – С. 222-225.
139. Чернушенко, Е.Ф. Противотуберкулезный иммунитет (Часть I) [Текст ] / Е.Ф. Чернушенко, Р.Г. Процюк // Укр. пульмонол. журн. – 2010. - № 4. – С. 53-58.
140. Чернушенко, Е.Ф. Противотуберкулезный иммунитет (Часть II) [Текст ] / Е.Ф. Чернушенко, Р.Г. Процюк // Укр. пульмонол. журн. – 2011. - № 1. – С. 29-32.
141. Чопорова, О.І. Феномен медикаментозної резистентності МБТ на сучасному етапі [Текст ] / О.І. Чопорова // Вісн. укр. стомат. академії. – 2004. – № 2. – С. 97-101.
142. Чучалин, А.Г. Новые данные иммунных реакций при туберкулезе [Текст ] / Чучалин А.Г. // Русс. мед. журн. – 2004. - № 2. – С. 88-93.
143. Шальмін, О.С. Особливості цитокинового профілю у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень [Текст ] / О.С. Шальмін, О.М. Разнатовська, А.В. Абрамов, Г.О. Жернова // Укр. журн. клін. та лаб. медицини. – 2011. - № 2. – С. 68-71.
144. Шаповалов, В.П. Роль цитокінів у локальній регуляції специфічного запалення у хворих на деструктивний туберкульоз легень [Текст ] / В.П. Шаповалов // Укр. пульман. журн. – 2006. - № 2. – С. 53-55.

145. Швыдченко, И.Н. Цитокинсекретирующая функция нейтрофильных гранулоцитов [Текст ] / И.Н. Швыдченко, И.В. Нестерова, Е.Ю. Синельников // Иммунология. – 2005. - № 1. – С. 31-34.
146. Якобияк, М. Імунологія [Текст ]: пер. з польської / М. Якобияк; за ред. проф. В.В. Чоп'як. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 672 с.
147. Abebe, F. Cytokine profile during latent and slowly progressive primary tuberculosis: a possible role for interleukin-15 in mediating clinical disease [Text ] / F. Abebe, T. Mustafa, A. Nerland [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2006. – Vol. 143 (1). – P. 180-192.
148. Abel, B. Toll-like receptor 4 expression is required to control chronic Mycobacterium tuberculosis infection in mice [Text ] / B. Abel, N. Thieblemont, V.J. Quesniaux [et al.] // J. Immunol. – 2002. – Vol. 169 (6). – P. 3155-3162.
149. Addressing the threat of tuberculosis caused by extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis [Text ] // Weekly epidemiol. record. – 2006. – Vol. 41. – P. 386-387.
150. Ahmad, J. Epidemiology of tuberculosis [Text ] / J. Ahmad, J.F. Dony, Y. Khen Tiong // Tuberculosis (Edinb). – 2004. – Vol. 84. - № 1. – P. 8-18.
151. Anger, H.A. Linezolid use for treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, New York City, 2000-06 [Text ] / H.A. Anger, F. Dworkin, S. Sharma [et al.] // J. Antimicrob Chemother. – 2010. – Vol. 65. P. 775-783.
152. Arias, M.A. Chemokine/cytokine production by mononuclear cells from human lymphoid tissues and their modulation by Mycobacterium tuberculosis antigens [Text ] / M.A. Arias, A.E. Pantoja, G. Jaramillo [et al.] // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2007. – Vol. 49 (2). – P. 272-279.
153. Barbosa, T. Correlation between interleukin-10 and in situ necrosis and fibrosis suggests a role for interleukin-10 in the resolution of the granulomatous response of tuberculous pleurisy patients [Text ] / T. Barbosa, S. Arruda, M. Chalhoubetal [et al.] // Microbes. Infect. – 2006. – Vol. 8 (3). – P. 889-897.



154. Boras, Z. Cytokine profile of T lymphocytes from peripheral blood and bronchoalveolar lavage in patients with active pulmonary tuberculosis [Text ] / Z. Boras, A. Juretic, A. Gargo [et al] // Scand. J. Immunol. – 2007. – Vol. 65 (3). – P. 257-264.
155. Calabrese L. The yin and yang of tumor necrosis factor inhibitions [Text ] / L. Calabrese // Cleveland Clinic journal of medicine. – 2006. – Vol. 73 (3). – P. 251-256.
156. Caminero, J. A. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding [Text ] / J.A. Caminero. – Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 382-390.
157. Canner, S.S. The relation of serum interleukin-2 and C-reactive protein levels with clinical and radiological findings in patients with pulmonary tuberculosis [Text ] / S.S. Canner // Tuberk. Toraks. – 2007. – Vol. 55 (3). – P. 238-245.
158. Chiang, C.-Y. Drug-resistant tuberculosis: Past, present, future [Text ] / C.-Y. Chiang, R. Centis, G.B. Migliori // Respiriology. – 2010. – Vol. 15. – P. 413-432.
159. Chung, K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease [Text ] / K.F. Chung // Eur. Respir. J. Suppl. – 2001. – Vol.11. – № 34. – P. 50-59.
160. Chung, K.F. Signalling and transcriptional regulation in inflammatory and immune cells: importance in lung biology and disease [Text ] / K.F. Chung, I.M. Adcock // Eur. Respir. J. – 2005. - № 26. – P. 762-763.
161. Cox, H. XDR tuberculosis can be cured with aggressive treatment [Text ] / H. Cox, C. McDermid // The Lancet. – 2008. – Vol. 372, Issue 9647. – P.1363-1365.
162. Ellis, S.M. The spectrum of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infection [Text ] / S.M. Ellis // Eur. Radiol. – 2004. – Vol. 14 (3). – P.34-42.
163. Espinal, M.A. Global situation of MDR [Text ] / M. A. Espinal. – Abstract of the 4th World Congress on tuberculosis. – Washington, 2002. – P. 3.
164. Espinal, M.A. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries [Text ] / M.A. Espinal, S.J. Kim, P.G. Suarez [et al.] // JAMA. – 2000. – Vol. 283. – P. 2537-245.

165. Ferraz, J.C. Immune factors and immunoregulation in tuberculosis [Text ] / Ferraz J.C., Melo F.B., Alluquerque M.F. [et al.] // Braz. J. Med. Biol. – 2006. – Vol. 11 (39). – P. 1387-1397.
166. Fiorenza, G. Functional characteristics of neutrophils and mononuclear cells from tuberculosis patients stimulated in vitro with heat killed M. tuberculosis [Text ] / G. Fiorenza, M.A. Farroni, C. Boguñ [et al.] // Arch. Med. Res. – 2007. – Vol. 38 (50). – P. 526-533.
167. Forbes, E.K. Multifunctional, high-level cytokine-producing Th1 cells in the lung, but not spleen, correlate with protection against *Mycobacterium tuberculosis* aerosol challenge in mice [Text ] / Forbes E.K., Sander C., Ronan E.O. [et al.] // The Journal of Immunology. – 2008. – Vol. 181. – P. 4955-4964.
168. Furlow, B. Tuberculosis: a review and update [Text ] / B. Furlow // Radiol Technol. – 2010. – Vol. 82, № 1. – P. 33-52.
169. Handzel, Z.T. Increased Th1 and Th2 type cytokine production in patients with active tuberculosis [Text ] / Z.T. Handzel, V. Barak, Y. Altman [ et al.] // Isr. Med. Assoc. J. – 2007. – Vol. 9 (6). – P. 479-483.
170. Harris, J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity [Text ] / J. Harris, J. Keane // Clin Exp Immunol. – 2010. – Vol. 161, № 1. – P. 1-9.
171. Herbein, G. Tumor necrosis factor (TNF) a and TNF receptors in viral pathogenesis [Text ] / G. Herbein, W.A. O'Brein // Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. – 2000. – Vol. 223. – P. 241-257.
172. Ihnatko, R. TNF signaling: early events and phosphorylation [Text ] / R. Ihnatko, M. Kubes // Gen. Physiol. Biophys. – 2007. – Vol. 27 (3). – P. 159-167.
173. Jacobs M. Tumor necrosis factor is critical to control tuberculosis infection [Text ] / M. Jacobs, D. Togbe, C. Fremond [et al.] // Microbes Infect. – 2007. – Vol. 9 (5). – P. 623-628.

174. Jacobson, K.R. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis [Text ] / K.R. Jacobson, D.B. Tierney, C.Y. Jeon [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. Vol. 51. – P. 6-14.
175. Kirman, J. Role of eosinophils in the pathogenesis of *Mycobacterium bovis* BCG infection in gamma interferon receptor-deficient mice [Text ] / J. Kirman, Z. Zakaria, K. McCoy // *Infect. Immun.* – 2009. – Vol. 68 (№5). – P. 2976-2978.
176. Kisich, K. Tumor Necrosis Factor Alpha Stimulates Killing of *Mycobacterium tuberculosis* by Human Neutrophils [Text ] / K. Kisich, M. Higgins, G. Diamond, L. Heifets // *Infection and Immunity.* – 2002. – Vol. 70 (8). – P. 4591-4599.
177. Koksai, D. The relation of serum interleukin-6 and C-reactive protein to clinical parameters in pulmonary tuberculosis [Text ] / D. Koksai // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24.- P. 35 s.
178. Kulpraneet, M. Cytokine production in NK and NKT cells from *Mycobacterium tuberculosis* infected patients [Text ] / M. Kulpraneet, S. Sukwit, K. Sumransup [et al.] // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health.* – 2007. – Vol. 38 (2). – P. 370-375.
179. Laloo, U.G. Drug-resistant tuberculosis: reality and potential threat [Text ] / U.G. Laloo // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – Vol. 14 (3). – P. 255-258.
180. Lim, J.H. Early Pulmonary Cytokine and Chemokine Responses in Mice Immunized with Three Different Vaccines against *Mycobacterium tuberculosis* Determined by PCR Array [Text ] / J.H. Lim [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2009. – Vol. 16. – P. 122-126.
181. Lin, P.L. Tumor necrosis factor and tuberculosis [Text ] / P.L. Lin, H.L. Plessner, N.N. Voitenok [et al.] // *J. Investig. Dermatol Symp. Proc.* – 2007. – Vol. 1 (12). – P. 22-25.
182. Loeuillet, C. *Mycobacterium tuberculosis* subverts innate immunity to evade specific effectors [Text ] / C. Loeuillet, F. Martinon, C. Perez et al. // *J Immunol.* – 2006. – Vol. 177, № 9. – P. 6245-6255.

183. MacEwan, D.J. TNF ligand and receptors – a matter of life and death [Text ] / D.J. MacEwan // *British J. Of Pharm.* – 2002. – Vol. 135. – P.855-875.
184. Manca, C. Differential monocyte activation underlies strain-specific *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis [Text ] / C. Manca, M.B. Reed, S. Freeman [et al.] // *Infect. Immun.* – 2004. – Vol. 72 (9). – P.5511-5514.
185. Marino, J.H. Attenuation of cytokine responsiveness during T cell development and differentiation [Text ] / J.H. Marino, C.J. Wiele, I.M. Everhart [et al.] // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2006. – Vol. 26 (10). - P. 748-759.
186. Mazzarella, G. T lymphocyte phenotypic profile in lung segments *A. fumigatus* infected by cavitary and non-cavitary tuberculosis [Text ] / G. Mazzarella, A. Bianco, F. Perna [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2003. – Vol.132 (2). – P. 283-288.
187. *Medecins Sans Frontières / International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. DR-TB drugs under the microscope: the sources and prices for drug-resistant tuberculosis medicines* [Text ]. – Geneva, Switzerland: MSF, 2011.
188. Merion, R. Current use of polyclonal antilymphocyteantibody preparations [Text ] / R. Merion // *Transplant. Proc.* – 1999. – Vol. 31. – P. 2208-2217.
189. Migliori, G.B. Risk of mortality of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) in Italy and Germany [Text ] / G.B. Migliori, J. Ortman, E. Girardi // *Emerg. Infect. Dis.* – 2007. – Vol.13 (5). – P. 780-782.
190. Millington, K.A. Dynamic relationship between IFN-gamma and IL-2 profile of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cells and antigen load [Text ] / K.A. Millington, J.A. Innes, S. Hackforth [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178 (8). – P. 5217-5226.
191. North, R.J. Immunity to tuberculosis [Text ] / R.J. North, Y.J. Jung // *Annu. Rev. Immunol.* – 2004. – Vol.22. – P.599-623.
192. Petersen, S.L. Autocrine TNFalpha signaling renders human cancer cell susceptible to smac-mimetic-induced apoptosis [Text ] / S.L. Petersen, L. Wang, A. Yalcin-Chin [et al.] // *Cancer Cell.* – 2007. – Vol. 12, № 5. – P. 445-456.

193. Peresi, E. Cytokines and acute phase serum proteins as markers of inflammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis [Text ] / E. Peresi, S.M. Silva, S.A. Calvi // *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. – 2008. – Vol. 34, № 11. – P. 942-949.
194. Plan to Combat Extensively Drug-Resistant Tuberculosis [Text ] / Recommendations of the Federal Tuberculosis Task Force, 2009 – Vol. 58. – 43 p.
195. Plinke, C. [Tuberculosis ethambutol resistance: Concordance between phenotypic and genotypic test results](#) [Text ] / C. Plinke, H.S. Cox, S. Kalon [et al.] // *Tuberculosis (Edinb)*. – 2009. – Vol. 89 (6). – P. 448-452.
196. Pomerantz, B.J. Pulmonary resection for multidrug-resistant tuberculosis [Text ] / [B.J. Pomerantz, J.C. Cleveland, H.K. Olson, M. Pomerantz] // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 121 (3). – P. 448-453.
197. Quesniaux, V. Toll-like receptor pathways in the immune responses to mycobacteria [Text ] / V. Quesniaux, C. Fremont, M. Jacobs [et al.] // *Microbes Infect.* – 2004. – Vol. 6, № 10. – P. 946-959.
198. Rey, A.D. Endocrine and cytokine responses in humans with pulmonary tuberculosis [Text ] / A.D. Rey, C.V. Mahuad, V.V. Bozza [et al.] // *Brain. Behav Immun.* – 2007. – Vol. 21 (2). – P. 321-328.
199. Roitt, I. Immunology [Text ] / I. Roitt, D.K. Male, J. Brostoff. – Amsterdam: Elsevier Sci., 2001. – 440 p.
200. Rook, G.A. Th2 cytokines in susceptibility to tuberculosis [Text ] / G.A. Rook // *Curr. Mol. Med.* – 2007. – Vol. 7 (3). – P.327-337.
201. Sahiratmadja, E. Dynamyc changes in pro- and anti-inflammatory cytokine profiles and gamma-interferon receptor signaling integrity correlate with tuberculosis disease activity and response to curative treatment [Text ] / E. Sahiratmadja, B. Alisjahbana, T. de Boer [et al.] // *Infect. Immunol.* – 2007. – Vol. 75 (2). – P. 820-829.

202. Saliu, O.Y. Tumor-Necrosis-Factor Blockers: Differential Effects on Mycobacterial Immunity / O.Y. Saliu, C. Sofer, D.S. Stein [et al.] // *J Infect Dis.* – 2006. – Vol. 194, № 4. – P. 486-192.
203. Sharma, S.K. Progress of DOTS in global tuberculosis control [Text] / S.K. Sharma, J.J. Liu // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367.- P. 950-952.
204. Speirs, R.S. A Role for eosinophils in adaptive humoral immunity [Text ] / R.S. Speirs, E.E. Speirs, N.M. Ponzio // *The Open Immunology Journal.* – 2009. – Vol. 2. – P. 168-186.
205. Stein, C.M. Evidence for A Major Gene influence on Tumor Necrosis Factor-Alpha Expression in Tuberculosis: Path and Segregation Analysis [Text ] / C.M. Stein, L. Nsituti, A.B. Chiunda [et al.] // *Human Heredity.* – 2005. – Vol. 60 (2). – P. 109-118.
206. Stenger, S. Immunological control of tuberculosis: role of tumour necrosis factor and more [Text ] / S. Stenger // *Ann Rheum Dis.* – 2005. – Vol. 64 (4). – P. 24-28.
207. Strieter, R.M. Cytokine in innate host defence in the lung [Text ] / R.M. Strieter // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 109. – P. 699-705.
208. Tan, B.H. Macrophages acquire neutrophil granules for antimicrobial activity against intracellular pathogens [Text ] / B.H. Tan [ et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177. – P. 1864-1871.
209. Tracey, D. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review [Text ] / D. Tracey, L. Klareskog, E.H. Sasso [ et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 117, № 2. – P. 244-279.
210. Turgut, T. Serum interleukin-2 and neopterin levels as useful markers for treatment of active pulmonary tuberculosis [Text ] / T. Turgut, H. Akbulut, F. Deveciend [et al.] // *Tohoku I. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 209 (4). – P. 321-328.
211. Wajant, H. Tumor necrosis factor signaling [Text ] / H. Wajant, K. Pfizenmaier, P. Scheurich // *Cell Death Differ.* – 2003. – Vol. 10. – P. 45-65.

212. WHO. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in The World [Text ]: report № 4. – Geneva, 2008. – 151 p.
213. WHO. Global Tuberculosis Control report [Text ]. – Geneva, Switzerland: WHO, 2012. – 273 p.
214. WHO. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis [Text ]. – Geneva: WHO, 2009. – 83 p.
215. WHO. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response [Text ] / WHO/HTM/TB/2010.3. – Geneva, Switzerland: WHO, 2010.









MoreBooks!  
publishing



# yes i want morebooks!

Покупайте Ваши книги быстро и без посредников он-лайн – в одном из самых быстрорастущих книжных он-лайн магазинов! окружающей среде благодаря технологии Печати-на-Заказ.

Покупайте Ваши книги на  
**[www.more-books.ru](http://www.more-books.ru)**

---

Buy your books fast and straightforward online - at one of world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at  
**[www.get-morebooks.com](http://www.get-morebooks.com)**



VDM Verlagsservicegesellschaft mbH

Heinrich-Böcking-Str. 6-8  
D - 66121 Saarbrücken

Telefon: +49 681 3720 174  
Telefax: +49 681 3720 1749

info@vdm-vsg.de  
[www.vdm-vsg.de](http://www.vdm-vsg.de)





