

**Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**


УТВЕРЖДАЮ
Ректор ФГБОУ ВО СОГМА
Минздрава России

О.Ремизов
14.07
2017 г.



**ОТЧЕТ
о научно-исследовательской работе по теме
«ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ ИМУНОФАН И ТУБОСАН В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ
ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ»**

Руководитель темы
д.м.н., профессор


Б.М.Малиев
« » _____ 2017 г.

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель темы
Д.м.н., профессор

подпись, дата

Б.М.Малиев

Исполнители темы:

Ассистент кафедры
К.м.н.

подпись, дата

О.З.Басиева

Доцент , к.м.н.

подпись, дата

С.Б.Хетагурова

Ст. лаборант,
Зав. отделением
дифференциальной
диагностики ГБУЗ
РПТД МЗ РСО-
Алания

подпись, дата

Э.Т.Туаллагова

ВВЕДЕНИЕ

Глобальная эпидемия туберкулеза, определяемая ВОЗ как один из главных вызовов человечеству, ежегодно уносит жизни более чем 3 млн. человек во всем мире. Инфицирование при этом составляет 8-10 млн. новых случаев с прогнозируемым годовым ростом на уровне 3%. Последние два десятилетия ситуацию значительно осложняют появление множественной и широкой лекарственной устойчивости штаммов микобактерий, а также сочетание пандемий ВИЧ и туберкулеза. В связи с этим актуальным становится поиск новых методов, позволяющих остановить распространение микобактериальной инфекции. Иммуноterapia туберкулеза уже сравнительно давно считается потенциально эффективным дополнением антибактериального лечения, позволяя не только корректировать имеющуюся у таких больных иммунную недостаточность, но и прямо воздействовать на этиопатоген. История применения иммуностропных средств при туберкулезе начинается с попыток использования для лечения этого заболевания туберкулина и различных вакцинных штаммов МБТ. В дальнейшем с прогрессом фтизиатрии и фармакологии, появлением новой медицинской дисциплины - клинической иммунологии были предложены современные методы и лекарственные средства иммунопатогенетической терапии туберкулеза. В отечественной фтизио-клинической практике с успехом много лет использовались препараты метилурацил и нуклеинат натрия. Средства же актуальной иммуно-терапии туберкулеза более разнообразны и демонстрируют в клинических исследованиях достаточно высокую эффективность. Так, в Российской Федерации в настоящее время рекомендованы к применению в случае туберкулезной инфекции препараты α - и γ -интерферонов, интерлейкины, индукторы эндогенного интерферонообразования, синтетические средства, препараты вилочковой железы. К сожалению, многие из них не лишены отрицательных качеств в виде негативных побочных эффектов, высокой стоимости лечения, необходимости регулярного мониторинга показателей системы иммунитета, что ограничивает их применение в клинической практике врача-фтизиатра.

Вместе с тем, предрасполагающая или МБТ-индуцированная вторичная иммунная недостаточность формирует болезненный процесс, практически, при каждом случае заболевания туберкулезом (Копылова М.Л., 1970; Свирцевская Е.В., Митрофанов В.С., Шендерова Р.И., 2005; Rivero-Lezcano O.M., 2008). В связи с этим поиск средств, корректирующих иммунопатологическое состояние больных туберкулезом весьма актуален, поскольку состояние иммунной системы во многом определяет течение и исход этого заболевания. В свете пересмотра парадигмы клеточного иммунного ответа, доминирующего над гуморальным при туберкулезном процессе, актуальным представляется дальнейшее изучение фармакологических средств с иммуноплейотропными эффектами. К таким препаратам относятся Имунофан (ООО НПП «Бионокс», Россия) и Тубосан (BioPharm, Россия). Имунофан является гексапептидом с иммунорегулирующим, антиоксидантным, гепатопротекторным и дезинтоксикационным свойствами. Несмотря на указанные ценные качества, в доступных нам литературных источниках присутствуют лишь единичные несистемные свидетельства эффективности применения Имунофана во фтизиатрической практике. Тубосан – уникальный представитель нового класса иммунохимиотерапевтических средств, обладающих одновременно иммуномодулирующими и противотуберкулезными свойствами. Выраженный иммуномодулирующий эффект Тубосана, заключающийся в регуляции соотношения Т-и В-лимфоцитов, низкая токсичность в сочетании с одновременным микобактериоцидным и микобактериостатическими эффектами были продемонстрированы в исследованиях Б.С.Кибрик, О.Г.Челноковой и др. (2011). Дальнейшее изучение Имунофана и Тубосана представляется перспективным, поскольку вышеуказанные свойства этих препаратов позволяют рассчитывать на высокую эффективность такой комплексной терапии у больных впервые выявленным туберкулезом легких.

I. Цель работы: Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения препаратов Тубосан и Имунофан в комплексной терапии больных с впервые выявленным туберкулезом легких.

II. Задачи исследования:

1. Выявить клинико-лабораторные, иммунологические, рентгенологические и эндоскопические особенности течения различных форм туберкулеза легких у впервые выявленных больных с учетом выделения лекарственнорезистентных (ЛР) и лекарственночувствительных (ЛЧ) штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ).

2. Исследовать особенности клинико-лабораторных, иммунологических, рентгенологических и эндоскопических проявлений у больных впервые выявленным туберкулезом легких с выделением ЛЧ и ЛР штаммов МБТ при назначении иммуностропных препаратов Имунофан и Тубосан на фоне стандартных режимов терапии.

3. Дать сравнительную оценку клинико-иммунологической эффективности лечения при проведении стандартной противотуберкулезной терапии и патогенетических иммуностропных методов терапии препаратами Имунофан и Тубосан у больных впервые выявленным туберкулезом легких, выделяющих ЛЧ и ЛР штаммов МБТ.

4. Оценить влияние препаратов Имунофан и Тубосан на развитие осложнений и токсико-аллергических побочных реакций на фоне стандартной противотуберкулезной терапии у больных ВВТЛ с выделением ЛЧ и ЛР штаммов МБТ.

5. Разработать алгоритм иммуностропной терапии с использованием препаратов Имунофан и Тубосан у больных впервые выявленным туберкулезом легких, выделяющих ЛЧ и ЛР штаммы МБТ.

6. Оценить качество жизни у больных с ВВТЛ, выделяющих ЛЧ и ЛР штаммы МБТ до и после проведения курсов иммуностропной терапии препаратами Имунофан и Тубосан на фоне стандартных режимов химиотерапии.

III. Изучаемые явления. Влияние комплексной терапии с включением Имунофана и Тубосана на клинический процесс, функциональные, лабораторные, рентгенологические и эндоскопические показатели у больных впервые выявленным туберкулезом с учетом выделения лекарственнорезистентных (ЛР) и лекарственночувствительных (ЛЧ) штаммов микобактерий.

IV. Объект исследования. 131 больных впервые выявленным туберкулезом легких, выделяющие ЛР и ЛЧ штаммы микобактерий в возрасте от 18 до 65 лет.

Число больных – 40 человек в контрольной группе, 49 – в основной группе (Имунофан), 42 (Тубосан).

Критерии включения: больные впервые выявленным туберкулезом легких, находящиеся на круглосуточном стационарном пребывании с одинаковыми условиями больничной среды, возраст от 18 до 65 лет.

Критерии исключения: наличие сопутствующей патологии, непосредственно влияющей на результаты исследования, иммунодефицитные состояния, не связанные с туберкулезной патологией (ВИЧ на любой стадии, терапия МКАТ и др).

Критерии прерывания клинического исследования: выраженные побочные реакции на препарат, отказ пациента от участия в исследовании, нарушение режима лечения.

Распределение больных на группы:

1. Основная группа (I) – 49 больных, выделяющих ЛЧ и ЛР МБТ с включением в стандартные режимы химиотерапии Имунофана
2. Основная группа (II) – 42 больных, выделяющих ЛЧ и ЛР МБТ с включением в стандартные режимы химиотерапии Тубосана
3. Контрольная группа (0) – 40 больных, выделяющих ЛЧ и ЛР МБТ на стандартном режиме химиотерапии

I. Методы исследования.

1. Общие фтизиоклинические методы – накопление анамнестических сведений, метод анкетирования, физикальные данные.

2. Методы лучевой диагностики: цифровая флюорография, обзорная и боковая рентгенография, компьютерная томография, УЗИ внутренних органов.

3. Лабораторные гематологические показатели: общий клинический анализ периферической крови, индексы эндогенной интоксикации (по Каль-Калифу, Даштаянц, Васильевой и др.), индекс сдвига лейкоцитов крови, нейтрофильно-лимфоцитарный, лимфоцитарно-эозинофильный коэффициенты.

4. Лабораторные биохимические показатели: общий белок, билирубин, мочеви́на, креатинин, ферменты АЛТ, АСТ, ЛДГ, АДА, острофазовые показатели

5. Специальные лабораторные методы:

- Иммунофенотипирование методом иммунофлюоресценции с моноклональными антителами (ООО «Сорбент», г. Москва) - популяции и субпопуляции лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD20, CD25, иммуноглобулиновый спектр – общие IgM, IgG, IgA, IgE, показатели неспецифической резистентности: поглотительная активность нейтрофилов (фагоцитарное число, фагоцитарный индекс), НСТ-тест.

- Исследование антиоксидантной системы: концентрация гидроперекисей в эритроцитах, содержание малонового диальдегида, активности каталазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах.

6. Эндоскопические методы диагностики:

- Фибробронхоскопия
- Биопсия трансbronхоскопическая

7. Функциональные исследования:

- - Электрокардиография в покое
- - Пульсоксиметрия
- - Спирография с фармакологическими пробами

8. Специальные методы исследования:

- Микробиологические исследования (идентификация возбудителя туберкулеза, определение резистентности и чувствительности): прямая бактериоскопия, флюоресцентная микроскопия, система ВАСТЕС.

- Кожное тестирование: Диаскин-тест, туберкулинодиагностика.

II. Используемые средства.

Для решения поставленных задач используются:

1. Клинические базы кафедры фтизиатрии – отделения №5 и №3 Республиканского городского противотуберкулезного диспансера МЗ РСО-Алания, отделения лабораторной, бактериологической, рентгенологической, функциональной и эндоскопической диагностики.

Используемое оборудование:

Лабораторное оснащение:

- Гематологический анализатор Medonic 6
- Фотоколориметр ФЭК 2
- Система BD Bactec MGIT 320
- Микроскоп Микмед
- Микроскоп люминесцентный Микмед 2
- Центрифуга Allegra с охлаждением
- Центрифуга Jouan
- Ламинарные шкафы

Оборудование для функциональной диагностики:

- Электрокардиограф Shiller AT 102
- Электрокардиограф Shiller AT 1 мобильный
- Спирограф Shiller SP 1
- Пульсоксиметр ОхуМ-1

Эндоскопическое оборудование:

- Фибробронхоскоп Olympus
- Фибробронхоскоп Pentax
- Периферические устройства для вывода видеоизображения

Оборудование для рентгено-лучевой диагностики:

- Флюорограф
- Рентгенодиагностическая установка
- Аппарат УЗИ

1. Центральная научно-исследовательская лаборатория ГБОУ ВПО СОГМА МЗ

РФ (зав. ЦНИЛ проф. И.Г.Джиоев).

Используемое оборудование:

- Спектрофотометр
- Центрифуга
- Фотоколориметр
- Холодильная камера
- Биохимический анализатор

2. Комплексное лечение больных впервые выявленным туберкулезом легких включает средства стандартных режимов химиотерапии (изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол, стрептомицин), а также Имунофан и Тубосан – препараты с иммунорегулирующим, антиоксидантным, гепатопротекторным и дезинтоксикационным свойствами. Фармакологические аннотации к указанным препаратам прилагаются.

III. Новизна исследования. Сравнительное исследование эффективности препаратов Имунофан и Тубосан в составе комплексной терапии больных впервые выявленным туберкулезом легких ранее не проводилось.

IV. Внедрение.

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс на уровне ГБУЗ РПТД МЗ РСО-Алания (см. приложения).

ГЛАВА I. Клинико-лабораторные, иммунологические, рентгенологические и эндоскопические особенности течения различных форм туберкулеза легких у впервые выявленных больных.

Туберкулез - это постоянная угроза глобальному здоровью, особенно с появлением резистентных к лекарственным средствам штаммов, которые мотивируют на создание актуальных стратегий лечения. Поиск новых средств, эффективных в борьбе с этой инфекцией становится первоочередной задачей современного здравоохранения. Среди перспективных методов лечения туберкулеза признаются препараты, проявляющие иммуностимулирующую активность у пациентов с глубокими нарушениями функций врожденной защиты.

1.1. Клинико-лабораторные, иммунологические, рентгенологические и эндоскопические особенности течения различных форм туберкулеза легких у впервые выявленных больных

Для изучения клинико-иммунологической эффективности препараты Имунофан и Тубосан были применены у больных впервые выявленным туберкулезом легких (ВВТЛ). Исследование проводилось в условиях клинической базы кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО СОГМА МЗ РФ – ГБУЗ РПТД МЗ РСО-Алания. Изучение эффектов Имунофана проведено у 49 человек (группа I), Тубосан применялся у 41 пациента (группа II). В гендерной структуре преобладали женщины (48 больных – 52,7%), мужчин было 43 человек (47,3%). Средний возраст женщин составил 51,9 лет, мужчин – 52,15. Среди клинических форм наиболее частот регистрировались: инфильтративный (39 чел), очаговый туберкулез легких (20 чел), диссеминированный (16 чел), туберкулезный плеврит (10 чел). Редкими вариантами туберкулеза органов дыхания были: туберкулема (4 чел), туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (1 чел), фиброзно-кавернозный туберкулез (1 чел). Бацилловыделение установлено у 14 пациентов (15,3%). Всем больным проводилось комплексное обследование, включавшее стандартные методы (приказ МЗ РФ от 23,03.2003 г. № 109), а также специальные иммунологические тесты. Все пациенты получали антимикобактериальные препараты, регламентированные I режимом химиотерапии (приказ МЗ РФ от 23,03.2003 г. № 109). Контрольную группу (группа 0) составили 40 человек,

гендерная структура и средний возраст был которой сходен с аналогичным показателями в основном исследовании. Статистическая обработка материала проводилась путем определения критерия достоверности Стьюдента, а также Т-критерия Вилкоксона.

Инструментальные методы включали рентгенологические методы, бронхологическое и ультразвуковое исследование, регулярное исследование функций печени и почек, сердечно - сосудистой и дыхательной систем и ЖКТ. К моменту поступления в клинику у 87 % больных был синдром общей интоксикации со слабостью, потливостью, повышением температуры тела до фебрильных значений, бледностью кожных покровов, снижением аппетита, дефицитом массы тела. У 88.2% наблюдался респираторный синдром (кашель с выделением слизистой мокроты - 45% случаев, слизисто-гнойного характера - 55%). Дыхательная недостаточность определялась у 32.0% больных, из них у I-II степени – в 87%, III степени – в 13%. Сухие и единичные влажные хрипы в легких выслушивались у 100 больных (61,3%). Сопутствующие заболевания имели 88,7% больных, среди них хронические неспецифические заболевания легких 81,2% больных, сердечно - сосудистые заболевания 23.2%, желудочно-кишечные заболевания - 31,4%, прочие заболевания – у 12,2% пациентов. В картине периферической крови исходно повышенный уровень СОЭ наблюдался в 88,0% случаев, умеренный лейкоцитоз в 78,0% (Таб.1.).

Таб. 1. Исходные факультативные показатели гемограммы у интактных больных ВВТЛ в основных и контрольной группах.

Группы больных	Лейкоциты, 10^9	Эритроциты, 10^{12}	Нв, г/л	Тромбоциты, 10^9	Эозинофилия, %	СОЭ	ЛИИ (лейкоцитарный индекс интоксикации по Я.Я.Кальфи Калиф)	ГПИ (гематологический показатель интоксикации по В.С. Васильев)	ЯИ (по Даштааянц)

								ой)	
Контроль ная группа (0), n=40	9,1+- 2,4	3,1+- 11,0	117. 5 +- 2.2	211, 1+- 11,5	2,5+-0,4	21,2 +- 7,1	3,7+-0,2	3,59±0,4 3	0,9 +- 0,1
Основная (I), n=49	11+- 3,0	3,3+- 4,5	113 +- 4,3	198, 7+- 10,2	4,2+-0,3	24,2+- 5,2	4,5+-0,15	3,1±0,47	0,7 6+- 0,1 1
Основная (II), n=42	8,4+- 4,4	3,5+- 4,3	121 +- 5,1	188 +- 7,5	3,7+-0,7	20,7+- 6,3	4,3+-0,33	3,65±0,6 1	0,9 1+- 0,2

Нарушения иммунного статуса характерны для туберкулезного процесса. Большинство авторов приводят данные о формировании недостаточности различных эффекторов Т-клеточного звена, в меньшей степени изменяются показатели В-клеточного (гуморального) иммунитета. Как прогрессирование, так и купирование специфического воспаления сопровождаются сдвигами иммунологической реактивности. Эти показатели служат ориентиром для оценки эффективности проводимой химиотерапии туберкулеза, а также для прогнозирования результатов лечения. Для неблагоприятного течения туберкулезного процесса характерны паттерны иммунодефицитных состояний в виде уменьшения числа общих лимфоцитов, снижение содержания общих Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов/индукторов (CD4) при относительном или абсолютном повышении количества Т лимфоцитов с регуляторной (супрессивной) активностью (CD8), с нарушениями в иммунорегуляторном индексе (Авербах М.М. и соавт., 1980). Кроме того, характерно снижение параметров неспецифической резистентности в виде угнетения фагоцитоза или снижении функциональной способности полиморфно-ядерных нейтрофилов.

Изменения цитокинового профиля проявляются, как правило, в виде снижения уровня γ -интерферона, IL-2, IL-4, повышения содержания TNF- α (Кибрик Б.С., Челнокова О.Г., 2001, 2005).

В нашем исследовании в контрольной и основных группах больных ВВТЛ туберкулезный процесс характеризовался умеренно выраженными воспалительно-интоксикационными сдвигами показателей периферической крови, а также наличием признаков вторичного иммунодефицита по Т-клеточному типу (Таб.2.).

Таб.2. Исходные факультативные показатели иммунитета у интактных больных ВВТЛ в основных и контрольной группах.

Группы больных	Лимфоциты общие,%	CD4		CD8		CD4/C D8	CD16		CD19	
		%	Abs	%	Abs		%	Abs	%	Abs
Контрольная группа (0), n=40	27.7+-2.3	22,9	0,51	24,8	0,3+	1,1+- ,0,5	12,4	0,31	11,2	0,9+
		+-	+-	+-	-		+-	+-	+-	-
		5,5	0,1	4,3	0,11		3,1	0,3	1,3	0,11
Основная (I), n=49	30.1+-1.2	26,3	0,5+	31,5	0,6+	1,1+- 0,8	17,1	0,28	17,3	0,7+
		+-	-0,2	+-	-0,4		+-	+-	+-	-0,3
		6,0		3,3			1,4	0,1	2,8	
Основная (II), n=42	29.2+-3.7	28,4	0,48	32,1	0,66	1,2+- 0,2	14,8	0,18	12,7	0,69
		+-	+-	+-	+-		+-	+-	+-	+-
		1,2	0,4	2,2	0,2		2,6	0,3	1,7	0,7

Рентгенологическое исследование легких (Таб.3.) производилось один раз в 2 месяца. При поступлении в клинику всем больным выполнялась прямая и боковая аналоговая рентгенография, цифровая рентгенография, линейная томография и компьютерная томография. В соответствии с задачами исследования через 6 месяцев терапии всем больным также проводилась лучевая диагностика. Проводилось сравнение характера деструктивных изменений в легочной ткани у впервые выявленных больных в зависимости от лекарственной чувствительности МБТ к АБП.

Таб. 3. Рентгенологическая картина у интактных больных ВВТЛ в основных и контрольной группах.

Группы больных	Очаговые изменения (без деструкции)	Инфильтративные изменения		Диссеминация		Реакция ВГЛУ		Туберкулез ВГЛУ	Полость распада (КТ и ФКТ)	Выпот в плевральную полость
		Без деструкции	Деструкция	Без деструкции	Деструкция	Без деструкции	Деструкция			
Контрольная группа (0), n=40	11 (27,5%)	18 (45,0%)	4 (10,0%)	7 (17,5%)	-	6 (15,0%)	-	-	-	-
Основная (I), n=49	12 (24,5%)	22(44,8%)	7(14,2%)	11(22,4%)	3 (6,1%)	4 (8,2%)	-	1 (2,0%)	1(2,0%)	6 (12,2%)
Основная (II), n=42	8 (19,0%)	17 (40,0%)	4 (9,5%)	5 (11,9%)	2 (4,7%)	3 (7,1%)	-	-	-	4(9,5%)

Во всех трех группах преобладали больные инфильтративным туберкулезом: в первой 18 (45,0%); во второй 22(44,8%); в третьей 17 (40,0%), $p > 0,05$. У этих больных значимыми оказались выраженный синдром интоксикации и респираторный синдром

(кашель в основном со слизисто- гнойной и гнойной мокротой у 100% больных). В 7% случаев течение такого специфического процесса в легких осложнялось кровохарканьем. Рентгенологическое обследование показало, что у 27,7 % пациентов процесс локализовался в пределах 1 сегмента, у 40,5% процесс занимал 2 сегмента, у 13,8% - долю, а процесс распространенностью 2 и более доли выявлены у 7,9% больных.

Важнейшей характеристикой туберкулезного процесса является выделение МБТ. При проведении исследований мокроты методом бактериоскопии получены следующие результаты.

Таб.4. Показатели массивности бактериовыделения у интактных больных ВВТЛ в основных и контрольной группах.

Группы больных	МАССИВНОСТЬ БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЯ		
	скудное	умеренное	обильное
Контрольная группа (0), n=40	4 (10,0%)	9 (22,5%)	5 (12,5%)
Основная (I), n=49	4 (8,2%)	7 (14,3%)	3 (6,1%)
Основная (II), n=42	3 (7,1%)	7 (16,6%)	5 (11,9%)

Морфологическая характеристика туберкулезного процесса

С целью изучения частоты и характера патологических изменений в бронхах, выявляемых при бронхологическом исследовании больных ВВТЛ были проанализированы результаты 107 бронхоскопий, выполненных бронхологической службой ГБУЗ РПТД МЗ РСО-Алания. В 24 случаях выполнить эндоскопическое вмешательство не представлялось возможным из-за наличия индивидуальных противопоказаний. Кроме визуальной оценки

эндоскопической картины в соответствии с общепринятой классификацией эндобронхиальной патологии, проводились заборы бронхоальвеолярных смывов для дальнейшего цитологического и бактериологического исследования, в показанных случаях — биопсия бронхиальной стенки. В соответствии с полученными данными, доминирующей формой бронхиальной патологии был эндобронхит туберкулезной этиологии, который был выявлен у 61,5 %. Среди них диффузные формы эндобронхита были у 52% пациентов, локальные формы у 16 %, рубцовая эндобронхиальная деформация – у 2%, экстрабронхиальная деформация – в 3% случаев. Количество пациентов с нормальным состоянием слизистой оболочки бронхов было минимальным и составило 9, 2% от общего числа больных, подвергшихся процедуре ФБС. Удельный вес больных с диффузными неспецифическими изменениями бронхиальных стенок, патогномичными для хронического обструктивного бронхита достигал 29,3%.

ГЛАВА II. Эффективность применения регуляторного пептида Имунофана и бифункционального препарата Тубосан в лечении больных впервые выявленным туберкулезом легких.

2.1. Особенности клинико-лабораторных, иммунологических, рентгенологических и эндоскопических проявлений у больных впервые выявленным туберкулезом легких с выделением ЛЧ и ЛР штаммов МБТ при назначении иммунотропных препаратов Имунофан и Тубосан на фоне стандартных режимов терапии.

2.1.1. Применение иммунотропных препаратов во фтизиатрии.

Потенциальной стратегией борьбы с туберкулезом в условиях пандемии и роста устойчивых форм этого заболевания является поиск новых перспективных средств с иммунотропной направленностью. Классическая парадигма доминирования эффекторов клеточного иммунитета при туберкулезе в последние годы дополнялась сведениями о вовлечении целого ряда гуморальных факторов (А. Matucci, E. Maggi, A. Vultaggio.,2014.; J. Chana et al., 2014). Это расширяет арсенал применения препаратов для коррекции и модуляции иммунного ответа в условиях специфического воспаления, вызванного МБТ. Разными авторами приводятся сведения об использовании в составе комплексной терапии туберкулеза легочной и внелёгочной локализаций препаратов с иммунотропной

активностью: диуцифона, лейкинферона, ликопида, бестима, дерината, полиоксидония, глютоксима, тубосана, неовира, циклоферона. Также применялись методики экстракорпоральной иммунофармакотерапии, малообъемного электрофореза, УФО крови, ВЛОК, ультразвуковое воздействие на селезенку и др. Каждый из указанных препаратов и методов оказывал влияние на нормализацию иммунного статуса и улучшение клинических проявлений, что стало поводом для рекомендации к включению в список показаний для лечения туберкулёза органов дыхания и внелегочных форм (Кноринг Б.Е. и соавт, 2003, 2005, Стаханов В.А., 2000, Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П., 2004, Васильева Г.Ю., Бааласанянц Г.С., 2005, Богуш Н.В. и соавт., 2015).

2.2. Использование препаратов Имунофан и Тубосан в комплексном лечении больных впервые выявленным туберкулезом легких.

Одной из наиболее перспективных стратегий в лечении туберкулеза является иммунотерапия с использованием пептидов с регуляторной защитной (IDR – innate defense regulator) функцией, которые избирательно модулируют врожденный иммунитет, усиливают индукцию хемокинов и рекрутинг клеток, подавляя потенциально опасные воспалительные реакции. Пептиды обладают не только умеренной антимикробной активностью, но и глубокими иммуномодулирующими эффектами, влияющими на разрешение инфекционного процесса (J.G.R.Plaza et. al. 2014), что, несомненно, повышает актуальность применения указанных соединений у больных с наличием устойчивых форм МБТ. Имунофан – иммуностропный препарат нового поколения, представляет собой гексапептид, состоящий из 5 аминокислотных остатков (Arg –Glu-Asp-Val-Tyr) и относящийся к семейству тимопоэтинов.

Препарат обладает иммунорегулирующим, детоксикационным, гепатопротективным действием и вызывает инактивацию свободнорадикальных и перекисных соединений. Фармакологическое действие основано на достижении трех основных эффектов: коррекция иммунной системы, восстановление баланса окислительно-антиокислительной реакции организма и ингибирование множественной лекарственной устойчивости, опосредованной белками трансмембранного транспортного насоса клетки.

Действие препарата начинает развиваться в течение 2 - 3 часов (быстрая фаза) и продолжается до 4 месяцев (средняя и медленная фазы).

В течение быстрой фазы (продолжительность - до 2-3 суток) проявляется прежде всего детоксикационный эффект – усиливается антиоксидантная защита организма путем стимуляции продукции церулоплазмينا, лактоферрина, активности каталазы; препарат нормализует перекисное окисление липидов, ингибирует распад фосфолипидов клеточной мембраны и синтез арахидоновой кислоты с последующим снижением уровня холестерина крови и продукции медиаторов воспаления. При токсическом и инфекционном поражении печени препарат предотвращает цитолиз, снижает активность трансаминаз и уровень билирубина в сыворотке крови.

В течение средней фазы (начинается через 2-3 суток, продолжительность - до 7-10 суток) происходит усиление реакций фагоцитоза и гибели внутриклеточных бактерий и вирусов. В течение медленной фазы (начинает развиваться на 7-10 сутки, продолжительность до 4 месяцев) проявляется иммунорегуляторное действие Имунофана - восстановление нарушенных показателей клеточного и гуморального иммунитета. В этот период наблюдается нормализация иммуно-регуляторного индекса, отмечается увеличение продукции специфических антител. Влияние Имунофана на продукцию специфических противовирусных и антибактериальных антител эквивалентно действию некоторых лечебных вакцин. В отличие от последних препарат не оказывает существенного влияния на продукцию реактивных антител класса IgE и не усиливает реакцию гиперчувствительности немедленного типа; Имунофан стимулирует образование IgA при его врожденной недостаточности. Имунофан эффективно подавляет множественную лекарственную устойчивость опухолевых клеток и повышает их чувствительность к действию цитостатических препаратов. Принципиальным отличием Имунофана является способность оказывать выраженное действие исключительно на клетки с изменённым метаболизмом и нарушенной функциональной активностью, что весьма актуально при воспалительном специфическом процессе, вызванном МБТ.

Препарат с бифункциональной направленностью действия Тубосан (метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразид) обладает иммуномодулирующим действием, нормализует показатели иммунного статуса организма. Стимулирует фагоцитарную активность мононуклеарных клеток. Применение Тубосана приводит к увеличению количества Т-хелперов при уменьшении числа Т-супрессоров и нормализации иммунорегуляторного индекса. Стимулирует пролиферативную активность В-лимфоцитов, образование антителопродуцентов и иммуноглобулинов.

Тубосан практически не токсичен, не обладает аллергизирующим, мутагенным, эмбриотоксическим, тератогенным и канцерогенным действием.

Согласно техническому заданию (см. приложение к отчету) была предложена собственная схема использования Имунофана в составе комплексного лечения, основанная на особенностях режима химиотерапии больных впервые ВВТЛ. Препарат назначался в фазе интенсивной терапии (первые 2 месяца от начала лечения) в дозе 50 мкг, внутримышечно, через день. Курс состоял из 10 инъекций. В фазе продолжения лечения (после 2 месяцев лечения) Имунофан также назначался в дозе 50 мкг, через день, всего курс из 10-15 инъекций. Тубосан назначался в суточной дозировке 800 мг (400 мг, дважды в сутки). Всего проводилось 2 курса с учетом фаз химиотерапии: в фазу интенсивной терапии 3-4 недели, продолжения лечения 2-3 недели).

Согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых, предложенным Национальной Ассоциацией фтизиатров (2013 г.), критериями эффективности лечения больных туберкулезом являются: исчезновение клинических и лабораторных признаков туберкулезного воспаления; стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное микроскопическим и культуральным исследованиями; регресс проявлений туберкулеза (очаговых, инфильтративных, деструктивных), оцененных комплексом лучевых и специальных инструментальных (аппаратных) методов, специфичных для конкретного пораженного органа (системы); восстановление функциональных возможностей и трудоспособности.

В нашем исследовании в результате применения препаратов Имунофан и Тубосан в составе комплексной терапии больных ВВТЛ установлено наличие положительной динамики клинической картины у больных обеих контрольных групп в сроки более ранние, нежели в контрольной. Симптомы интоксикации у больных из I группы ликвидировались уже 3-4 недели после первого курса введения Имунофана. На фоне иммуностропной терапии Тубосаном интоксикационный синдром уменьшался и впоследствии купировался через 6-8 недель. Степень эндогенной интоксикации, определяемая по гематологическим индексам (Таб.5) также нивелировалась в обеих группах, тогда как в контрольной группе эти показатели оставались увеличенными еще и в фазе продолжения лечения. Достаточно быстрое купирование интоксикационного синдрома в обеих группах облегчало пациентам переносимость противотуберкулезных препаратов, что, в целом, повышало уровень комплаенса и способствовало успеху химиотерапии туберкулеза. Респираторные проявления туберкулеза органов дыхания (одышка, кашель с отделением мокроты и без экспекторации, одышка, дистантные хрипы, аускультативно определяемые дыхательные феномены) ранее всего также устранялись на фоне лечения Имунофаном. Нормализация показателей гемограммы в течение фазы интенсивной химиотерапии наблюдалась на фоне введения Имунофана, тогда как воздействие Тубосана приводило к более позднему восстановлению картины периферической крови.

Таб.5. Факультативные показатели гемограммы у больных ВВТЛ в основных и контрольной группах.

Группы больных		Лейкоциты, 10^9	Эритроциты, 10^{12}	Hb, г/л	Тромбоциты, 10^9	Эозинофилия, %	СОЭ	ЛИИ (лейкоцитарный индекс интоксикации по Я.Я.Каль-Калиф)	ГПИ (гематологический показатель интоксикации по В.С.Васильеву)	ЯИ (по Дашта-янц)
Контрольная группа	До	9,1± 2,4	3,1± 11,0	117.5 ± 2.2	211, 1± 11,5	2,5± 0,4	21,2 ± 7,1	3,7± 0,2	3,59± 0,43	0,9± 0,1

(0)	После стандартного режима ХТ 6-12 недель)	7,1+-5,3	4,4+-2,3	128+-4,7	240,1+-12,3	3,8+-0,9	10,5+-5,3	2,4+-0,3	2,5+-,0,3	0,4+-0,2
Основная (I)	ДО	11+-3,0	3,3+-4,5	113,2+-4,3	198,7+-10,2	4,2+-0,3	24,2+-5,2	4,5+-0,15	3,1±0,47	0,76+-0,11
	Имунофан (3-4-нед.)	6,5+-5,1	5,1+-3,0	134,3+-4,9	233,7+-11,2	4,9+-0,5	9,2+-1,3	2,1+-0,4	1,9+-0,9	0,44+-0,9
Основная (II)	ДО	8,4+-4,4	3,5+-4,3	121,0+-5,1	188+-7,5	3,7+-0,7	20,7+-6,3	4,3+-0,33	3,65±0,61	0,91+-0,2
	Тубосан (4-8 недель)	5,8+-2,1	4,8+-3,6	129+-2,8	255,6+-15,1	4,1+-0,6	6,7+-,2,6	2,0+-0,1	2,1+-0,7	0,5+-0,3

Иммуноотропные эффекты Имунофана проявляются в виде реставрации изначально сниженных значений Т-клеточного звена, характеризующих туберкулезный процесс. Кроме того, препарат Имунофан стимулирует фагоцитарное звено по показателям фагоцитарного индекса, индекса завершенности фагоцитоза, теста с нитросиним тетразолием (спонтанным и активированным). Снижалось до нормальных значений и содержание ЦИК (циркулирующих иммунных комплексов), характеризующих уровень неспецифического воспаления и повреждения вовлеченных тканей. Воздействие Имунофана на гуморальное звено проявилось в умеренном увеличении содержания В-лимфоцитов (CD19), нормализации иммуноглобулинового спектра.

Исследование иммунного статуса у больных ВВТЛ на фоне лечения Тубосаном выявило увеличение содержания общего количества Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов/индукторов (CD4), восстановление до нормальных значений фагоцитарных реакций. Под влиянием Тубосана значимых сдвигов в системе гуморального иммунитета обнаружено не было.

Таб.6. Факультативные показатели иммунитета у больных ВВТЛ в основных и контрольной группах.

ГРУППЫ БОЛЬНЫХ	ЛИМФОЦИТЫ ОБЩИЕ,%	CD4		CD8		CD4/CD8	CD16		CD19	
		%	ABS	%	ABS		%	ABS	%	ABS
КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (0)	27.7+-2.3	22,9	0,51	24,8	0,3+	1,1+-	12,4	0,31	11,2	0,9+
		+-	+-	+-	-	,0,5	+-	+-	+-	-
		5,5	0,01	4,3	0,01	1	3,1	0,3	1,3	0,11
ОСНОВНАЯ	33,8+-3,3	27,1	0,45	24,3	0,4+	0,9+-	17,2	0,3+	15,3	0,7+
		+-	+-	+-	-	0,9	+-	-	+-	-
		6,3	0,03	7,1	0,01		1,5	0,07	1,7	0,02
ОСНОВНАЯ	30.1+-1.2	26,3	0,5+	31,5	0,6+	1,1+-	17,1	0,28	17,3	0,7+

(I)		+- 6,0	- 0,02	+- 3,3	- 0,04	0,8	+- 1,4	+- 0,1	+- 2,8	-0,3
	37,2+-2,8	44+- 5,3	1,4+ -	39,2 +-	0,88 +-	1,3+- 0,5	16,3 +-	0,22 +-	22,1 +-	1,01 +-
			0,09	3,9	0,07		1,7	0,00	1,9	0,07
ОСНОВНАЯ (II)	29.2+-3.7	28,4 +-	0,48 +-	32,1 +-	0,66 +-	1,2+- 0,2	14,8 +-	0,18 +-	12,7 +-	0,69 +-
		1,2	0,04	2,2	0,02		2,6	0,03	1,7	0,7
	34,4+-6,3	38,1 +-	0,9+ -	28,3 +-	0,45 +-	1,4+- 0,07	16,6 +-	0,29 +-	14,3 +-	0,24 +-
		4,1	0,07	1,8	0,03		1,9	0,09	1,9	0,00
										4

Использование препарата Имунофан в течение 3-5 месяцев лечения у 82,3% приводила к регрессу инфильтративных изменений по данным рентгенологического и компьютерно-томографического обследований. Закрытие полостей распада и уменьшение размеров деструкций с учетом исходного процесса устанавливалось у 14,2% больных исследуемой группы. Плевральный выпот ликвидирован в течение 4 недель у всех больных с выявленной формой туберкулеза – 6 чел (12,2%).

Тубосан в своей группе вызывал сопоставимые эффекты, но в более отдаленном периоде (от 5 мес.). Указанные явления в контрольной группе наблюдались в течении 6-12 мес.

В результате лечения Тубосаном наблюдалось более раннее прекращение бактериовыделения (через 1 месяц лечения у 50% пациентов основной группы), тогда как этот положительный результат в контрольной группе (17,5%) и в группе с введением Имунофана (20,4 %) достигается через 2 месяца от начала химиотерапии.

Группы больных	Массивность бактериовыделения			Сохранение бактериовыделения через 2 мес	Прекращение бактериовыделения через 2 мес
	скудное	умеренное	обильное		
Контрольная группа (0), n=40 Бактериовыделителей 18	4 (10,0%)	9 (22,5%)	5 (12,5%)	11 (27,5%)	7 (17,5%)
Основная (I), n=49 Имунофан Бактериовыделителей 14	4 (8,2%)	7 (14,3%)	3 (6,1%)	4 (8,2%)	10 (20,4)
Основная (II), n=42 Тубосан Бактериовыделителей 15	3 (7,1%)	7 (16,6%)	5 (11,9%)	1 (2,3%)	14 (33,3%)

Таким образом, препараты Имунофан и Тубосан демонстрируют разную степень эффективности в отношении сроков прекращения бактериовыделения. Указанная картина обусловлена собственными антимикобактериальными эффектами Тубосана. Наличие сульфоновых группы в структуре указанного препарата усиливает бактерицидный эффект противотуберкулезных препаратов (Б.С.Кибрик, О.Г.Челнокова, 2011).

2.3. Влияние препаратов Имунофан и Тубосан на развитие осложнений и токсико-аллергических побочных реакций на фоне стандартной противотуберкулезной терапии у больных впервые выявленным туберкулезом легких.

Все пациенты при поступлении в клинику подписывали стандартное согласие на проведении диагностических и лечебных процедур, а также согласие на

обработку персональных данных. Отказов от предложенных видов лечения не было. При проведении иммуностропной терапии Имунофаном и Тубосаном в группах наблюдения побочных эффектов, характерных для указанных препаратов не наблюдалось. Переносимость этих фармсредств была хорошей. Лекарственно-токсикационный синдром, связанный с применением средств стандартной химиотерапии туберкулеза отмечен у 86,2% больных контрольной группы. Токсические и побочные эффекты химиотерапии выявлены у 46,2% пациентов, получавших Имунофан и у 57,7% - в группе наблюдения с введением Тубосана. Аллергических реакций на средства патогенетической иммуностропной терапии не отмечалось. Введение Имунофана достоверно ($p < 0.005$) снижало изначально повышенные показатели трансаминаз. Введение Тубосана значимого эффекта на уровни трансаминаз не оказывало.

Группы больных		Эозинофилы, %	СОЭ	ЛИИ (лейкоцитарный индекс интоксикации по Я.Я.Каль-Калиф)	ГПИ (гематологический показатель интоксикации по В.С.Васильеву)	ЯИ (по Даштаянц)	АЛТ	АСТ
Контрольная группа (0)	До	2,5±0,4	21,2 ± 7,1	3,7±0,2	3,59±0,43	0,9±0,1	18,4±2,2	28,4±4,5
	После курса ХТ	3,8±0,9	10,5±5,3	2,4±0,3	2,5±0,3	0,4±0,2	29,7±2,1	41,2±5,1
Основная (I)	До	4,2±0,3	24,2± 5,2	4,5±0,15	3,1±0,47	0,76±0,11	23,4±2,7	38,4±7,1
	После курса Имунофана	4,9±0,5	9,2±1,3	2,1±0,4	1,9±0,9	0,44±0,9	17,7±3,6	23,4±4,9
Основная (II)	До	3,7±0,7	20,7±6,3	4,3±0,33	3,65±0,61	0,91±0,2	24,2±3,8	38,2±4,8
	После курса Тубосана	4,1±0,6	6,7±2,6	2,0±0,1	2,1±0,7	0,5±0,3	23,8±6,0	32,8±7,5

2.4. Алгоритм иммуностропной терапии с использованием препаратов Имунофан и Тубосану больных впервые выявленным туберкулезом легких.

Назначение иммуностропных препаратов в фтизиатрической практике обусловлено необходимостью получения как можно более раннего эффекта от лечения в виде быстрой клинической и рентгенологической динамики, прекращения бактериовыделения, ликвидации деструкций, закрытия полостей распада, формирования стойкой трудоспособности. Нередко назначая иммуностропные средства, фтизиатр не получает ожидаемые результаты, неизбежно разочаровываясь в таком современном методе лечения. В связи с этим имеется необходимость выполнять ряд условий, обеспечивающих успех проводимой терапии, подчиняясь алгоритмам методики воздействия на иммунную систему. К таким условиям относится: отбор пациентов с учетом исходного процесса, фазы, иммунологических мишеней для препаратов. Обязательным является учет интеркуррентной патологии, осложняющей туберкулезный процесс и, в некоторых случаях являющейся противопоказанием для проведения иммуностропной терапии. Назначение фармсредств с иммунной активностью необходимо проводить с учетом коррекции режимов химиотерапии туберкулеза, убедившись, что используется весь спектр актуальных средств. Кроме того, обязательным является выполнение гигиено-диетических рекомендаций, отказ от курения, алкоголя, потребления стимулирующих средств, самостоятельного приема пациентами тех или иных средств без рекомендаций лечащего врача. в связи с этим рекомендуется следующий алгоритм иммуностропной терапии Имунофаном и Тубосаном больных ВВТЛ.

Алгоритм проведения иммуностропной терапии Имунофаном и Тубосаном больных впервые выявленным туберкулезом легких.

I. Этап подготовки к проведению иммуноотерапии:

1. Оценка необходимости иммунотерапии: определение клинической формы, фазы туберкулезного процесса, перспективы эффективности химиотерапии.

2. Учет наличия и вида интеркуррентной патологии.

3. Исследование иммунного статуса (при наличии лабораторного ресурса)

4. Консультирование больного специалистом аллергологом-иммунологом.

5. Выявление показаний и противопоказаний к иммуностропной терапии.

6. Установление целей иммунотерапии (клинически и лабораторно).

7. Выбор препарата, метода, средств и методов контроля.

8. Беседа с пациентом, мотивация к выполнению врачебных назначений.

II. Этап проведения иммунотерапии

1. Мониторинг условий для проведения иммуностропной терапии

2. Коррекция схемы терапии, сроков проведения.

3. Мониторинг состояния больного.

III. Этап завершения

1. Оценка эффективности проводимой терапии.

Заключение.

Результаты клинического исследования препаратов Имунофан и Тубосан в составе комплексного лечения больных впервые выявленным туберкулезом легких демонстрируют повышение эффективности химиотерапии, воздействуя на различные звенья патогенеза специфического процесса. Установленными эффектами обоих препаратов является их иммуностропная направленность действия. При этом Тубосан проявляет свойства иммунокорректора, избирательно восстанавливая показатели Т-клеточного звена иммунитета, тогда как Имунофану присущи характеристики иммуномодулятора/иммунокорректора, урегулирующего дисбаланс в клеточном и гуморальном иммунном ответе. Оба фармсредства на фоне химиотерапии оказывают дезинтоксикационные эффекты. Отличительной характеристикой Тубосана является его антимикобактериальное бактериостатическое действие, что и определило более ранние сроки прекращения бактериовыделения у больных ВВТЛ. Положительное влияние

Имунофана и Тубосана проявляется также в более раннем исчезновении клинических и рентгенологических манифестаций туберкулезного процесса, что позволяет рекомендовать эти фармакологические препараты для использования в составе комплексной терапии этого заболевания.

ВЫВОДЫ

- 1) В результате проведенного исследования установлено, что в структуре патологии у больных ВВТЛ, находившихся на стационарном лечении в условиях клинической базы ГБУЗ РПТД РСО-Алания, преобладают распространенные формы (инфильтративный, диссеминированный туберкулез) над локальными (очаговый туберкулез легких, туберкулема).
- 2) Особенностью специфического процесса у больных ВВТЛ является системная воспалительная реакция, индуцированная нарушениями в Т-клеточной системе иммунитета и звене неспецифической резистентности. Формирования вторичного иммунодефицитного состояния клеточного типа отмечено у 91,4% больных основной (I) группы, 86,2% основной группы (II), а также в контрольной группе (0) – у 82,7% больных. Функциональная недостаточность полиморфно-ядерных лейкоцитов выявлялась у всех пациентов исследуемых групп.
- 3) Индуцированный основным заболеванием синдром эндогенной интоксикации, устанавливаемый по совокупности клинических признаков и расчетных лимфоцитарно-лейкоцитарных индексов осложнял течение ВВТЛ во всех исследуемых группах.
- 4) Исследование иммунологических показателей и клеточного состава крови, определяемого по содержанию популяций и субпопуляций лимфоцитов и лейкоцитов, выявило иммуномодулирующий характер воздействия Имунофана. Эффекты Имунофана проявлялись в виде реставрации изначально сниженных значений Т-клеточного звена, стимуляции процессов фагоцитоза, урегулирования иммуноглобулинового спектра. У 43,5% больных этой группы отрицательные значения Диаскин-теста приобретали положительно-нормергические значения. Тубосан у больных ВВТЛ оказывал иммунокорректирующее влияние, избирательно повышая уровень изначально сниженных Т-лимфоцитов.

5) В результате применения препаратов Имунофан и Тубосан в составе комплексной терапии больных ВВТЛ установлено наличие положительной динамики клинической картины у больных обеих контрольных групп в сроки более ранние, нежели чем в контрольной. Оба препарата проявляют дезинтоксикационные свойства, определяемые как клинически, так и с лабораторно.

6) Раннее купирование интоксикационного синдрома в основных группах облегчало пациентам переносимость противотуберкулезных препаратов, что, в целом, повышало уровень комплаенса и способствовало успеху химиотерапии туберкулеза.

7) Респираторные проявления туберкулеза органов ранее всего также устранялись на фоне лечения Имунофаном. Нормализация показателей гемограммы в течение фазы интенсивной химиотерапии наблюдалась на фоне введения Имунофана, тогда как воздействие Тубосана приводило к более позднему восстановлению картины периферической крови.

8) В результате лечения Тубосаном наблюдается более раннее прекращение бактериовыделения (через 1 месяц лечения у 50% пациентов основной группы), тогда как этот положительный результат в контрольной группе (17,5%) и в группе с введением Имунофана (20,4 %) достигается через 2 месяца от начала химиотерапии.

9) Введение Имунофана и Тубосана на фоне стандартной противотуберкулезной терапии у больных ВВТЛ не вызывает побочных эффектов, системных, аллергических и других негативных реакций. Переносимость препаратов в обеих группах была хорошей.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Report of the expert consultation on immunotherapeutic interventions for tuberculosis
Report of the expert consultation on immunotherapeutic interventions for tuberculosis
Geneva, 29-31 January 2007.
2. A. Matucci, E. Maggi, A. Vultaggio. Cellular and humoral immune responses during tuberculosis infection: useful knowledge in the era of biological agents *The Journal of Rheumatology Supplement* May 2014, 91 17-23;
3. John Chana, Simren Mehtaa, Sushma Bharrhana, Yong Chena, Jacqueline M. Achkara, Arturo Casadevall, JoAnne Flynn.
The role of B cells and humoral immunity in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Semin Immunol.* 2014 December ; 26(6): 588–600. doi:10.1016/j.smim.2014.10.005.
4. Авербах М.М., Литвинов В.И., Гергерт В.Я. и др. «Иммунологические аспекты легочной патологии», М., 1980.
5. Богуш Н.В., Данькевич Е.Н., Козлов И.Г., Стаханов В.А. Иммуномодуляторы в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью *m. Tuberculosis. туберкулез и болезни легких.* 2015;(6):31-32.).
6. Васильева Г.Ю., Бааласанянц Г.С. Опыт применения Бестима в комплексном лечении инфильтративный деструктивных форм туберкулеза легких. *Семейный врач*", 2003, №3, С.17-19.
7. Каплина Э. Н., Вайнберг Ю. П. Деринат — природный иммуномодулятор для детей и взрослых. — М.: Научная книга, 2007. — 243 с.

8. Кноринг Б.Е., Давыдова Н.И., Басек Т.Ф., и др. Показатели иммунитета у больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом в зависимости от выраженности деструктивных изменений в легких. *Медицинская иммунология*. 2012;14(4-5):329-336. Doi:[10.15789/1563-0625-2012-4-5-329-336](https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-4-5-329-336)

9. Стаханов В. А. Иммунодиагностика и иммунокоррекция у больных туберкулезом легких: дис. ... Д-ра мед. Наук. — М., 2000.