



Особенности терапии больных туберкулезом легких гамма-интерфероном в зависимости от характера тканевой воспалительной реакции

Л.А. ШОВКУН¹, Д.А. КУДЛАЙ^{2,3}, Е.Д. КАМПОС¹, Н.Ю. НИКОЛЕНКО⁴,
И.Ф. ШЛЫК¹, И.М. ФРАНЧУК¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, РФ

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, РФ

³ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, РФ

⁴ГБУЗ «МНПЦ Борьбы с туберкулезом ДЗМ», г. Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность лечения больных инфильтративным туберкулезом легких при экссудативном или продуктивном типах тканевой воспалительной реакции путем дополнительной иммунотерапии рекомбинантным ИФН-γ.

Материалы и методы. В исследование было включено 127 пациентов с инфильтративным туберкулезом, у 66 – присутствовал экссудативный тип воспалительной реакции (сформировано 2 группы ОГ-1 и ГС-1), у 61 – пролиферативный тип (сформировано 2 группы ОГ-2 и ГС-2). Пациенты групп ОГ-1 и ОГ-2 дополнительно получали рекомбинантный интерферон-γ по разным схемам.

Результат. Проведение комплексной терапии инфильтративного туберкулеза с включением внутримышечного введения (по схеме) рекомбинантного ИФН-γ способствует выраженной положительной динамике клинико-рентгенологических симптомов у больных как с экссудативным, так и с продуктивным типом тканевой воспалительной реакции. В группах с использованием рекомбинантного ИФН-γ лабораторно зафиксировано восстановление клеточного иммунного ответа, клеточных коопераций, нормализация цитокинового профиля и повышение активности фагоцитоза.

Ключевые слова: туберкулез, воспалительная тканевая реакция, интерферон-γ рекомбинантный.

Для цитирования: Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Кампос Е.Д., Николенко Н.Ю., Шлык И.Ф., Франчук И.М. Особенности терапии больных туберкулезом легких гамма-интерфероном в зависимости от характера тканевой воспалительной реакции // Туберкулез и болезни легких. – 2023. Т. 101, № 5. – С. 51–58. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-51-58>

Specific Features of Pulmonary Tuberculosis Patients Treatment with Interferon-Gamma Depending on the Nature of the Tissue Inflammatory Reaction

L.A. SHOVKUN¹, D.A. KUDLAY^{2,3}, E.D. KAMPOS¹, N.YU. NIKOLENKO⁴, I.F. SHLYK¹, I.M. FRANCHUK¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

³Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

⁴Moscow Scientific Practical TB Control Center, Moscow Health Department, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate effectiveness of treatment of infiltrative pulmonary tuberculosis patients with exudative or productive types of the tissue inflammatory reaction when additional immunotherapy with recombinant IFN-γ is used.

Subjects and Methods. 127 infiltrative tuberculosis patients were enrolled in the study, of them 66 had an exudative type of the inflammatory reaction (2 Groups OG-1 and GS-1 were formed), 61 had a proliferative type (2 Groups OG-2 and GS-2 were formed). Patients from OG-1 and OG-2 Groups additionally received different regimens with recombinant interferon-γ.

Result: Comprehensive treatment of infiltrative tuberculosis including intramuscular administration (according to a certain regimen) of recombinant IFN-γ contributes to achievement of pronounced positive changes of clinical and radiological symptoms in patients with both exudative and productive types of the tissue inflammatory reaction. In the groups treated with recombinant IFN-γ, restoration of the cellular immune response, cellular cooperation, normalization of the cytokine profile and increased phagocytosis activity were confirmed by the results of laboratory tests.

Key words: tuberculosis, inflammatory tissue reaction, recombinant interferon-γ.

For citation: Shovkun L.A., Kudlay D.A., Kampos E.D., Nikolenko N.Yu.,

Shlyk I.F., Franchuk I.M. Specific features of pulmonary tuberculosis patients treatment with interferon-gamma depending on the nature of the tissue inflammatory reaction. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023, vol. 101, no. 5, pp. 51–58 (In Russ.). <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-51-58>

Для корреспонденции:
Шовкун Людмила Анатольевна
E-mail: lshovkun@mail.ru

Correspondence:
Lyudmila A. Shovkun
Email: lshovkun@mail.ru

Введение

Изменения в иммунном статусе пациента, больного туберкулезом, тесно связаны с клинико-морфологическими особенностями проявления туберкулезного процесса. Известно, что экссудативный тип воспалительной реакции сопровождается более выраженными некротическими явлениями с увеличением объема поражения легочной ткани по сравнению с продуктивным типом воспаления. Связано это с развитием вторичной иммунной недостаточности, переключением иммунного ответа с Т-хелперов 1 типа (Th-1) на Т-хелперы 2 типа (Th-2), активацией гуморального и недостаточностью клеточного ответов, дисбалансом в системе цитокинов, низкой активностью и незавершенностью фагоцитоза [2, 9, 10, 11]. При экссудативном типе наблюдаются более глубокие нарушения в цитокиновой системе: высокая активность провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α)) и снижение синтеза ИЛ-2 и интерферона - γ (ИФН- γ). Низкий уровень ИФН- γ приводит к дисбалансу клеточных субпопуляций, дефектам рецепции, функциональной недостаточности макрофагов, что отрицательно сказывается на формировании туберкулезной гранулемы и уничтожении микробной популяции. При продуктивном типе, где преобладает Th-1 иммунный ответ, уровень ИФН- γ имеет более высокие значения, цитокиновый дисбаланс выражен умеренно [9, 11, 14].

ИФН- γ в организме человека синтезируется в НК-клетках, CD4+ и CD8+ лимфоцитах. ИФН- γ имеет обширное рецепторное поле (макрофаги, нейтрофилы, субпопуляции Т- и В-лимфоцитов, НК-клетки), оказывая иммунорегулирующее влияние на функциональную активность эффекторных клеток, продукцию цитокинов, пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток. ИФН- γ способствует активности и завершенности фагоцитоза, усиливает миграцию макрофагов, индуцирует синтез молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) II типа, обеспечивающих презентацию антигенов микобактерий и активацию антиген-зависимого иммунного ответа, способствует слиянию фагосомы и лизосомы, повышению микробцидности за счет интенсивного синтеза оксида азота [15, 16]. Учитывая, что синтез ИФН- γ различен при продуктивном и экссудативном характерах воспалительной реакции, определяя различия иммунного ответа, необходимо учитывать этот факт при назначении иммунотерапии [1, 3, 5, 7].

Рекомбинантный ИФН- γ человека является синтетическим аналогом эндогенного ИФН- γ , что делает его перспективным дополнением к патогенетической терапии при вторичной иммунной недоста-

точности у больных туберкулезом, позволяя восполнить недостаточный уровень эндогенного ИФН- γ . Путем восстановления функциональной активности клеток-продуцентов оптимизируется синтез эндогенного ИФН- γ , что благоприятно сказывается на клиническом течении туберкулеза [4, 6, 12, 13].

Цель исследования

Изучить эффективность лечения больных инфильтративным туберкулезом легких при дополнительной иммунотерапии рекомбинантным ИФН- γ в зависимости от типа тканевой воспалительной реакции – экссудативной или продуктивной.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 127 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких в возрасте от 18 до 50 лет, из них 66 пациентов с экссудативным типом тканевой воспалительной реакции, 61 – с продуктивным типом.

Критерии включения в исследование: пациенты мужского и женского пола с наличием впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких; сохранение чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам или при отсутствии бактериовыделения; без риска лекарственной устойчивости возбудителя. Критерии невключения: наличие сопутствующих заболеваний или состояний, влияющих на иммунный статус пациента, в том числе ВИЧ-инфекция.

Тип тканевой реакции при туберкулезном воспалении у пациентов устанавливался по клинико-рентгено-лабораторным данным.

Всем пациентам перед началом и после окончания исследования было выполнено клинико-лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания [8], а также проведено определение субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+), иммунорегуляторного индекса (ИРИ) CD4/CD8, содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), определение активности макрофагального звена в спонтанном и стимулированном тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) и цитокинового профиля (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- γ).

Набор пациентов в проспективное исследование происходил по критериям включения/невключения, затем пациенты были разделены в зависимости от типа воспалительной тканевой реакции при туберкулезе легких, а затем распределялись по группам, то есть всего было сформировано 4 группы: груп-

па 1 (ОГ-1) – 32 пациента с экссудативным типом воспаления, группа сравнения 1 (ГС-1) – 34 пациента с экссудативным типом воспаления, группа 2 (ОГ-2) – 31 пациент с продуктивным типом воспаления, группа сравнения 2 (ГС-2) – 30 человек с продуктивным типом воспаления.

Течение заболевания у больных инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным и продуктивным типом воспалительной тканевой реакции характеризовалось рядом отличий. Для больных с экссудативным типом воспаления была характерна выраженность интоксикационного и бронхолегочного синдромов, преобладал распространенный процесс с поражением более двух сегментов легкого с выраженной деструкцией и бактериовыделением. У пациентов с продуктивным типом воспаления отмечалась умеренная выраженность клинической симптоматики: преимущественно односторонний ограниченный процесс, мелкие деструкции легочной ткани, низкий уровень или отсутствие бактериовыделения.

У больных с экссудативным типом воспаления отмечено значительное снижение иммунорегуляторного индекса, что свидетельствовало о нарушениях процессов дифференцировки и субпопуляционном перераспределении Т-клеточного звена, снижение функциональной активности нейтрофилов и уровня ИЛ-2 и ИФН- γ , более высокий уровень ЦИК, ИЛ-4, ФНО- α , чем у больных с продуктивным типом воспалительной тканевой реакции.

Все больные четырех групп получали противотуберкулезное лечение по стандартным режимам хи-

миотерапии (I и III режим) согласно клиническим рекомендациям [8].

Больным группы ОГ-1 дополнительно к противотуберкулезной терапии был назначен рекомбинантный ИФН- γ (в виде препарата Ингарон®) по 500 тыс. МЕ однократно, через день, в/м в течение 2 месяцев, затем 1 раз в неделю в течение 2 месяцев.

У больных группы ОГ-2 было более благоприятное течение туберкулеза и незначительное снижение эндогенного ИФН- γ , поэтому дополнительно к противотуберкулезной терапии им был назначен рекомбинантный ИФН- γ (в виде препарата Ингарон®) по 500 тыс. МЕ однократно, в/м – 2 раза в неделю в течение 2 месяцев.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6,0. Рассчитывали среднее значение исследуемых показателей – М (для абсолютных величин) и Р (для относительных величин), доверительный интервал (ДИ) для абсолютных и относительных показателей (метод Клоппера-Пирсона). Уровень статистической значимости различий (*p*) для абсолютных и относительных величин определяли с помощью теста Манна-Уитни, теста Барнарда. Различия считались статистически значимым при *p* < 0,05.

Клинические проявления туберкулеза легких и их динамика на фоне 4 месяцев лечения в группах с экссудативным типом воспаления представлены в табл. 1. Как видно из таблицы, в каждой из групп

Таблица 1. Клинико-рентгенологическая динамика у больных инфильтративным туберкулезом с экссудативным типом воспаления на фоне 4 мес. лечения (%)

Table 1. Clinical and radiological changes in infiltrative tuberculosis patients with exudative type of inflammation after 4 months of treatment (%)

| Показатель | ОГ- 1 (n=32) P[95%ДИ] | | ГС- 1 (n=34) P[95%ДИ] | |
|-------------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|
| | До лечения | После 4 мес. лечения | До лечения | После 4 мес. лечения |
| Общая слабость | 100* [89,11-100] | 12,5** [3,5-28,9] | 100* [89,7-100] | 79,4** [62,1-91,3] |
| Лихорадка | 84,4* [67,2-94,7] | 9,4** [1,9-25,0] | 85,3* [68,9-95,1] | 50,0** [32,4-67,6] |
| Кашель | 100* [89,1-100] | 21,8** [9,3-36,9] | 100* [89,7-100] | 55,9** [39,9-72,8] |
| Выделение мокроты | 100* [89,1-100] | 15,6** [5,3-32,8] | 100* [89,7-100] | 52,9** [35,1-70,2] |
| Боли в грудной клетке | 50,0* [31,9-68,1] | 6,3** [0,7-20,8] | 64,7* [46,5-80,3] | 35,3** [21,8-53,5] |
| Кровохарканье | 21,8* [9,3-39,9] | 0** | 29,4* [15,1-47,5] | 8,8** [1,7-23,7] |
| Распространенная инфильтрация | 71,8* [46,8-81,4] | 40,5* [19,1-62,3] | 73,5* [55,6-83,1] | 55,9* [39,9-72,8] |
| Деструкция | 100,0* [89,72-100] | 28,1** [15,75-42,7] | 100,0* [89,7-100] | 64,7** [46,5-80,3] |
| Бактериовыделение | 100,0* [89,72-100] | 15,6** [5,3-32,8] | 100,0* [89,7-100] | 44,1** [27,2-62,1] |

* – уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы – *p* < 0,05

** – уровень статистической значимости различий показателей между группами – *p* < 0,05

* – level of statistical significance of differences in parameters before and after treatment within the group – *p* < 0.05

** – level of statistical significance of differences in parameters between the groups – *p* < 0.05

ОГ-1 и ГС-1 после лечения был получен статистически значимый положительный эффект по всем 9 анализируемым показателям. Так, в ГС-1 отмечалась общая слабость у всех пациентов, у 29 был гипертермический синдром. Через 4 месяца лечения отмечено незначительное уменьшение частоты «общей слабости» у пациентов этой группы – в 1,3 раза, а частоты гипертермического синдрома – в 1,7 раз. Лечение в ОГ-1 сопровождалось лучшей динамикой по сравнению с ГС-1. Так, в ОГ-1 до начала лечения общая слабость отмечалась также у всех пациентов, но после 4 месяцев лечения частота симптома у пациентов снизилась в 8,1 раза, а снижение частоты гипертермического синдрома снизилось в 8,9 раза (лишь у 3/32 человек сохранялась периодическая субфебрильная температура по вечерам). Такие же статистически значимые различия имелись между группами ОГ-1 и ГС-1 по результатам 4 месяцев лечения по 8 из 9 исследованных показателей (кроме наличия «распространенной инфильтрации») (табл.1).

На фоне стандартной противотуберкулезной терапии в ГС-1 сохранялись признаки недостаточно-

сти Т-клеточного иммунного ответа из-за дисбаланса субпопуляций лимфоцитов (высокий уровень CD8+, CD16+), что способствовало низкому уровню иммунорегуляторного индекса, уровень CD25+ лимфоцитов, несущих рецепторы к ИЛ-2, также остался сниженным, а показатели CD20+, ЦИК высокими. Пониженный коэффициент стимуляции фагоцитоза (НСТ ст./сп.) отражал низкую активность фагоцитарной системы, что способствовало сохранению антигенной нагрузки и низкой скорости элиминации ЦИК. Уровень ИЛ-2 и ИФН-γ достоверно не менялся и оставался резко сниженным, что вело к дискоординации клеточных коопераций и недостаточности Т-клеточного иммунного ответа. В свою очередь, уровень ИЛ-4, ФНО-α незначительно снизился, но оставался повышенным относительно показателей здоровых доноров. Динамика показателей цитокинового статуса отражала сохранение гиперэкссудации и клинически проявлялась в более медленной регрессии рентгенологических и клинических симптомов (табл. 2).

В ОГ-1, при использовании рекомбинантного ИФН-γ, было установлено значительное улуч-

Таблица 2. Динамика показателей иммунного и цитокинового статуса у больных из групп ОГ-1 и ГС-1

Table 2. Changes of immune and cytokine status parameters in patients from Groups OG-1 and GS-1

| Показатель | Основная группа 1 (n=32) | | Группа сравнения 1 (n=3) | | Здоровые доноры (n=25) |
|---------------------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | |
| | P[95%ДИ] | | | | |
| CD3+, % | 57,2* [51,5-62,8] | 68,3* [63,6-73,0] | 58,1 [53,6-62,6] | 60,4 [57,3-63,5] | 64,2 [60,9-67,8] |
| CD4+, % | 33,3* [31,1-37,5] | 41,9* [37,8-46,1] | 37,5 [31,9-42,5] | 40,3 [35,5-44,5] | 38,4 [35,7-43,1] |
| CD8+, % | 25,4*, ** [23,1-27,4] | 18,3* [16,1-20,5] | 26,6** [24,4-28,8] | 24,3** [20,9-26,6] | 18,4** [16,1-20,8] |
| CD16+, % | 18,1*, ** [16,5-19,7] | 9,1* [7,5-10,5] | 17,7** [15,5-19,7] | 14,5** [13,1-15,9] | 8,7** [7,7-9,9] |
| CD20+, % | 24,2*, ** [22,3-26,3] | 16,7* [14,9-18,6] | 23,3** [21,2-25,5] | 25,2** [23,6-26,9] | 16,2** [15,8-17,5] |
| CD25+, % | 8,2 [6,8-9,7]*, ** | 14,0 [12,1-15,9]* | 8,1 [6,8-9,3]** | 8,6 [6,2-10,1]** | 13,8 [12,3-15,4]** |
| Иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) | M[95%ДИ] | | | | |
| | 1,3 [1,2-1,3]*, ** | 2,2 [2,0-2,4]* | 1,4 [1,3-1,4]*, ** | 1,6 [1,5-1,6]*, ** | 2,2 [2,0-2,2]** |
| ЦИК (y.e.) | 182,3 [173,1-189,5]*, ** | 104,7 [96,4-109,1]* | 178,3 [169,7-186,9]*, ** | 136,8 [126,7-146,9]*, ** | 82,4 [77,2-87,8]** |
| НСТ (ст./сп.) | 1,3 [1,1-1,4]*, ** | 2,2 [2,0-2,3]* | 1,2 [1,0-1,3]** | 1,5 [1,4-1,6]*, ** | 2,1 [1,9-2,2]** |
| ИЛ-2 (пг/мл) | 1,2 [1,1-1,4]*, ** | 8,5 [7,4-9,7]* | 1,2 [1,1-1,3]** | 1,2 [1,1-1,3]** | 8,3 [7,3-9,5]** |
| ИЛ-4 (пг/мл) | 24,4 [20,4-28,5]*, ** | 7,1 [6,7-8,4]*, ** | 27,1 [21,7-32,5]*, ** | 16,4 [13,3-19,5]*, ** | 2,7 [2,1-3,5]** |
| ИФН-γ (пг/мл) | 1,6 [1,2-2,0]*, ** | 12,7 [9,3-16,2]* | 1,2 [0,6-1,7]** | 3,3 [1,2-5,4]** | 13,3 [11,4-14,9]** |
| ФНО-α (пг/мл) | 27,1 [19,7-34,5]*, ** | 9,4 [7,1-11,7]*, ** | 27,1 [19,7-34,5]** | 21,4 [18,3-24,7]** | 4,4 [2,9-6,3]** |

* – уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы – $p < 0,05$

** – уровень статистической значимости различий показателей между группами – $p < 0,05$

* – level of statistical significance of differences in parameters before and after treatment within the group – $p < 0.05$

** – level of statistical significance of differences in parameters between the groups – $p < 0.05$

шение показателей иммунного ответа: повышение иммунорегуляторного индекса до показателей здоровых доноров, снижение уровня CD8+, CD16+, CD20+, ЦИК, ИЛ-4 и ФНО-а, повышение CD4+, CD25+, ИЛ-2 и, что особенно важно, уровень ИФН-γ значительно повысился, достигнув показателя здоровых доноров, что подтверждало восстановление клеточных коопераций, активацию Т-клеточного звена иммунитета и свидетельствовало о снижении активности экссудативного воспаления. Также наблюдалось восстановление нормального функционирования фагоцитарной системы, что отражалось в повышении коэффициента стимуляции фагоцитоза (НСТ ст./сп.) до уровня здоровых доноров (табл. 2).

Проведен анализ различий в динамике клинических и рентгенологических показателей в группах ОГ-2 и ГС-2, то есть у больных с продуктивным типом тканевой воспалительной реакции (табл. 3). Так, до начала лечения в группе ГС-2 общая слабость отмечалась всего у 18/30 пациентов, субфебрильная температура – у 12, кашель – у 19 человек, выделение мокроты – у 12 человек, боли в грудной клетке – у 7. Через 4 месяца лечения противотуберкулезными препаратами отмечено уменьшение частоты обращений пациентов с жалобами на слабость и гипертермию в 3,0 раза, на кашель – в 3,1 раза, на боли в грудной клетке – в 3,7 раза.

В ОГ-2 до начала лечения общая слабость отмечалась у 20/31 пациентов, повышение температуры тела – у 13, кашель со скудной мокротой – у 13, сухой кашель – у 6, боли в грудной клетке – у 8 пациентов. Через 4 месяца лечения у всех пациентов отмечалось полное исчезновение клинических симптомов.

Рентгенологически в группах ОГ-2 и ГС-2 с продуктивным типом воспаления до начала лечения преобладал ограниченный процесс, а распространенные формы отмечались лишь у 7/31 пациентов ГС-2 и у 8/30 пациентов ОГ-2. Через 4 месяца лечения распространенность процесса снизилась в 4,0 раза в ОГ-2 и в 1,7 раза в ГС-2. Деструкция и бактериовыделение до лечения отмечались у 9/31 пациентов ОГ-2 и у 11/30 пациентов в ГС-2. После 4 месяцев лечения отмечалось полное прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада в ОГ-2, в ГС-2 деструкция в легких сохранялись у 6/30 человек, МБТ в мокроте высевались у 2/30 человек (табл. 3).

До начала лечения у пациентов групп ОГ-2 и ГС-2 (группы с продуктивным типом воспаления) отмечалась умеренная недостаточность Т-клеточного ответа по сравнению с больными ОГ-1 и ГС-2 (группы с экссудативным типом воспалительной реакции): снижение ИРИ и коэффициента стимуляции фагоцитоза, повышение уровня ЦИК.

На фоне лечения показатели иммунного статуса у пациентов ГС-2 существенно не менялись. Соотношение клеточных субпопуляций достоверно

не менялось, что подтверждалось сохраняющимся умеренно сниженным ИРИ. Активность гуморального звена (уровень ЦИК) на фоне лечения значимо снизилась, однако была выше относительно уровня здоровых доноров. Активность фагоцитарной системы усилилась незначительно, по-прежнему оставаясь пониженной относительно уровня здоровых доноров. Уровень ИЛ-2 и ИФН-γ на фоне лечения достоверно не менялся и оставался несколько сниженным, что способствовало нарушениям клеточных коопераций и сохранению недостаточности Т-клеточного звена (табл. 4). Сниженные уровни ИЛ-2 и ИФН-γ способствовали сохранению клеточного иммунодефицита, что клинически проявлялось более замедленным рассасыванием инфильтрации.

После лечения в группе ОГ-2 все показатели достигли значений здоровых доноров. Нормализация уровня ИЛ-2 и ИФН-γ сопровождалась активацией Т-клеточного звена иммунитета, нормализацией ИРИ, снижением уровня ЦИК. Активность фагоцитоза проявилась в увеличении НСТ ст./сп., который значительно повысился и не отличался от показателя

Таблица 3. Клинико-рентгенологическая динамика на фоне лечения у пациентов с продуктивным типом воспаления группы ОГ-2 и ГС-2

Table 3. Clinical and radiological changes during treatment in patients with productive type of inflammation in Groups OG-2 and GS-2

| Показатель | ОГ-2 (n=31) P[95%ДИ] | | ГС-2 (n=30) P[95%ДИ] | |
|-------------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Слабость | 64,5* [45,3-80,7] | 0*,** | 60,0* [40,0-77,3] | 20,0*,** [7,7-38,5] |
| Лихорадка | 41,9* [24,5-60,9] | 0*,** | 40,0* [22,6-59,4] | 13,3*,** [3,7-30,7] |
| Кашель | 61,2* [43,3-78,7] | 0*,** | 63,3* [43,6-80,0] | 20,0*,** [7,7-38,5] |
| Выделение мокроты | 41,9* [24,5-60,9] | 0*,** | 40,0* [22,6-59,4] | 6,6*,** [0,8-22,0] |
| Боли в грудной клетке | 25,8* [11,8-44,6] | 0*,** | 23,3* [9,9-42,2] | 6,6*,** [0,8-22,0] |
| Кровохарканье | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Распространенная инфильтрация | 25,8 [11,8-44,6] | 6,4** [0,79-21,42] | 23,3 [9,9-42,2] | 13,3** [3,7-30,7] |
| Деструкция | 28,9* [14,8-47,6] | 0*,** | 36,6 [19,9-56,1] | 20,0** [7,7-38,5] |
| Бактериовыделение | 28,9* [14,8-47,6] | 0*,** | 36,6 [19,9-56,1] | 6,6** [0,8-22,0] |

* – уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы – $p < 0,05$

** – уровень статистической значимости различий показателей между группами – $p < 0,05$

* – level of statistical significance of differences in parameters before and after treatment within the group – $p < 0,05$

** – level of statistical significance of differences in parameters between the groups – $p < 0,05$

Таблица 4. Динамика показателей иммунного и цитокинового статуса на фоне лечения у больных в ОГ-2 и ГС-2 с продуктивным типом воспаления

Table 4. Changes of immune and cytokine status parameters during treatment of patients from Groups OG-2 and GS-2 with a productive type of inflammation

| Показатель | ОГ- 2 (n=31) | | ГС- 2 (n=30) | | Здоровые доноры (n=25) |
|------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------|
| | После лечения | После лечения | До лечения | После лечения | |
| | P[95%ДИ] | | | | |
| CD3+, % | 57,7 [56,0-61,3] | 66,4 [63,4-71,8] | 58,6 [57,9-61,4] | 62,1 [58,7-63,5] | 64,2 [60,9-67,8] |
| CD4+, % | 39,5 [35,9-42,5] | 43,1 [38,0-46,1] | 37,4 [35,1-41,6] | 38,4 [36,3-42,4] | 38,4 [35,7-43,1] |
| CD8+, % | 23,3*, ** [21,4-25,2] | 18,4* [16,2-20,6] | 23,7** [22,4-25,9] | 23,1 [21,5-24,0] | 18,4** [16,1-20,8] |
| CD16+, % | 15,2*, ** [13,1-17,3] | 8,8* [7,4-10,3] | 15,4** [13,7-17,1] | 13,0** [11,5-14,5] | 8,7** [7,7-9,9] |
| CD20+, % | 21,7*, ** [20,2-23,3] | 16,4* [14,8-17,9] | 22,5** [20,2-24,7] | 19,1** [16,9-21,7] | 16,2** [15,8-17,5] |
| CD25+, % | 8,5*, ** [6,3-10,7] | 13,9* [12,0-15,7] | 8,2** [6,7-9,7] | 8,9** [7,1-10,3] | 13,8** [12,3-15,4] |
| индекс CD4+/CD8+ | M[95%ДИ] | | | | |
| | 1,6*, ** [1,5-1,2] | 2,3* [2,1-2,4] | 1,6** [1,5-1,7] | 1,7** [1,6-1,8] | 2,2** [2,0-2,2] |
| ЦИК (у.е.) | 114,0*, ** [107,5-120,5] | 85,1* [76,0-89,2] | 122,4*, ** [114,1-130,7] | 105,4*, ** [98,1-112,7] | 82,4** [77,2-87,8] |
| (НСТ ст./сп.) | 1,5*, ** [1,5-1,6] | 2,1* [2,0-2,2] | 1,5*, ** [1,4-1,5] | 1,7*, ** [1,8-1,8] | 2,1** [1,9-2,2] |
| ИЛ-2 (пг/мл) | 4,3*, ** [3,3-5,3] | 8,4* [7,1-9,6] | 4,3** [2,9-5,6] | 4,6** [4,2-5,9] | 8,3** [7,3-9,5] |
| ИЛ-4 (пг/мл) | 13,3*, ** [11,1-16,3] | 3,9* [2,3-5,5] | 14,1** [11,5-16,6] | 12, 2** [9,8-14,5] | 2,7** [2,1-3,5] |
| ИТФ-γ (пг/мл) | 5,6*, ** [3,3-8,0] | 13,5* [11,4-15,5] | 5,0** [3,6-6,2] | 6,1** [4,7-7,6] | 13,3** [11,4-14,9] |
| ФНО-α (пг/мл) | 12,7*, ** [9,5-15,9] | 6,0* [4,5-7,5] | 11,3** [8,2-14,4] | 10,4** [8,3-12,6] | 4,4** [2,9-6,3] |

* – уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы – $p < 0,05$

** – уровень статистической значимости различий показателей между группами – $p < 0,05$

* – level of statistical significance of differences in parameters before and after treatment within the group – $p < 0.05$

** – level of statistical significance of differences in parameters between the groups – $p < 0.05$

теля здоровых доноров (табл. 4). Таким образом, улучшение показателей иммунного и цитокинового статуса способствовало улучшению Th-1 ответа, что совпадало с выраженной положительной клинико-рентгенологической динамикой (рассасывание инфильтрации и закрытие деструкции).

Заключение

Проведение комплексной терапии инфильтративного туберкулеза с включением внутримышечного введения (по схеме) рекомбинантного ИФН-γ способствует выраженной положительной динамике клинико-рентгенологических симптомов у больных как с экссудативным, так и продуктивным типом тканевой воспалительной реакции. По сравнению с группами, лечившимися без исполь-

зования рекомбинантного ИФН-γ, в группах с его использованием отмечалось статистически значимое улучшение показателей рассасывания инфильтрации в легочной ткани, показателей заживления деструктивных процессов в легочной ткани, прекращение бактериовыделения. У пациентов в группах ОГ-1 и ОГ-2, получавших рекомбинантный ИФН-γ, лабораторно зафиксировано восстановление клеточного иммунного ответа, клеточных коопераций, нормализация цитокинового профиля и повышение активности фагоцитоза. Различия в показателях иммунного и цитокинового статусов у пациентов с экссудативным и продуктивным типом тканевой воспалительной реакции требуют индивидуального подхода при назначении рекомбинантного ИФН-γ, с учетом этого были предложены схемы иммуно-терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баласанянц Г.С., Рузанов Д.Ю. Иммунотерапевтическая роль интерферона-γ при туберкулезе // Иммунология. – 2022. - Т.43. - № 3. – С.343-351.
2. Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Андронova Н.В., Анисимова Е.Н., Головкин А.С., Демина Д.В., Здзитовский Д.Э., Калинина Ю.С., Каспаров Э.В., Козлов И.Г., Корсунский И.А., Кудлай Д.А., Кузьмина Т.Ю., Миноранская Н.С., Продеус А.П., Старикова Э.А., Черданцев Д.В., Чесноков А.Б., П.А. Шестерня, А.Г. Борисов. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов. Красноярск: Поликор, 2021. – 563 с. doi:10.17513/np.438.
3. Макарова Н.В., Борисов С.Е., Владимирский М.А., Власик Т.Н. Антиген-индуцированный интерферон гамма при саркоидозе, туберкулезе и неспецифических воспалительных заболеваниях легких // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т.3. - №4. - С.25-28.
4. Масленников А.А., Оболонкова Н.И. Эффективность ингараона в комплексной терапии больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением // Научный результат. Серия «Медицина и фармация». – 2016. - Т.2. - №1(7). – С.10-16.
5. Писаренко М.С. Особенности секреции интерферона-гамма при лекарственно-устойчивом туберкулезе легких // Фундаментальные исследования. – 2013. – №9. – С.444-447.
6. Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. Оценка клинико-экономической эффективности интерферона-гамма в лечении туберкулеза // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2017. – Том 22, № 6. – С.276–280.
7. Уразова О.И., Есимов И.Е., Игнатова М.С., Новицкий В.В., Филинчук О.В. Синтез и секреция интерферона гамма при туберкулезе легких // Вестник науки Сибири. – 2014. – Том 14, № 4. – С.286-290.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М.: 2014. – 43с.
9. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В., Есимова И.Е., Кононова Т.Е., Филинчук О.В., Колобовникова Ю.В., Дмитриева А.И. Факторы дисрегуляции иммунного ответа (на различных этапах его реализации) при туберкулезе легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 166-177.
10. Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Франчук И.М., Константинова А.В. Дифференциально-диагностические признаки инфильтративного туберкулеза легких в зависимости от характера воспалительной тканевой реакции (продуктивной или экссудативной) // Медицинский вестник юга России. – 2016. – №2. – С.79-81.
11. Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю., Кампос Е.Д., Харсеева Г.Г. Особенности формирования признаки инфильтративного туберкулеза с выделением лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых штаммов M.tuberculosis // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, №8. - С.44-50.
12. Berns S.A., Isakova J.A., Pekhtereva P.I. Therapeutic potential of interferon-gamma in tuberculosis // ADMET DMPK. – 2022. – Vol.10, № 1. – P.63–73.
13. Dawson R., Condos R., Tse D., Huie M.L., Ress S., Tseng C.H., Brauns C., Weiden M., Hoshino Y., Bateman E., Rom W.N. Immunomodulation with recombinant interferon-gamma1b in pulmonary tuberculosis // PLoSOne. –2009. – Vol.4, № 9. –P.e6984.
14. Fortes A., Pereira K., Antas P.R., Franken C.L., Dalcolmo M., Ribeiro-Carvalho M.M., Cunha K.S., Geluk A., Kritski A., Kolk A., Klatser P., Sarno E.N., Ottenhoff T.H., Sampaio E.P. Detection of in vitro interferon-gamma and serum tumour necrosis factor-alpha in multidrugresistant tuberculosis patients // Clin. Exp. Immunol. –2005. – Vol.141, № 3. –P. 541–548.
15. Lee A. J., Ashkar A. A. The Dual Nature of Type I and Type II Interferons // Front Immunol. –2018. – Vol.11, № 9. – P.2061. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02061>. eCollection 2018.
16. Liang L., Shi R., Liu X., Yuan X., Zheng S., Zhang G., Wang W., Wang J., England K., Via L.E., Cai Y., Goldfeder L.C., Dodd L.E., Barry C.E., Chen R.Y. Interferon-gamma response to the treatment of active pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2017. – Vol. 21, № 10. – P.1145–1149.

REFERENCES

1. Balasanyants G.S., Ruzanov D.Yu. Immunotherapeutic role of interferon-γ at tuberculosis. *Immunologiya*, 2022, vol. 43, no. 3, pp. 343–351. (In Russ.)
2. Kozlov V.A., Tikhonova E.P., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Andronova N.V., Anisimova E.N., Golovkin A.S., Demina D.V., Zdzitovetskiy D.E., Kalinina Yu.S., Kasparov E.V., Kozlov I.G., Korsunskiy I.A., Kudlay D.A., Kuzmina T.Yu., Minoranskaya N.S., Prodeus A.P., Starikova E.A., Cherdantsev D.V., Chesnokov A.B., Shesternya P.A., Borisov A.G. *Klinicheskaya immunologiya: Prakticheskoye posobiye dlya infektsionistov*. [Clinical immunology. A practical guide for infectious diseases specialists]. Krasnoyarsk, Polikor Publ., 2021, 563 p. doi:10.17513/np.438.
3. Makarova N.V., Borisov S.E., Vladimirovskiy M.A., Vlasik T.N. Antigen-induced interferon-gamma in sarcoidosis, tuberculosis and nonspecific inflammatory lung diseases. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2010, vol. 3, no. 4, pp. 25-28. (In Russ.)
4. Maslennikov A.A., Obolonkova N.I. The effectiveness of ingaron in comprehensive therapy of patients with destructive pulmonary tuberculosis with bacterial excretion. *Nauchnyy Rezultat. Seriya Meditsina I Farmatsiya*, 2016, vol. 2, no. 1(7), pp. 10-16. (In Russ.)
5. Pisarenko M.S. Features of interferon-gamma secretion in drug resistant pulmonary tuberculosis. *Fundamentalnyye Issledovaniya*, 2013, no. 9, pp. 444-447. (In Russ.)
6. Plavinskiy S.L., Shabalkin P.I. Evaluation of the clinical and economic effectiveness of interferon-gamma in tuberculosis treatment. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*, 2017, vol. 22, no. 6, pp. 276–280. (In Russ.)
7. Urazova O.I., Esimov I.E., Ignatova M.S., Novitskiy V.V., Filinyuk O.V. Synthesis and secretion of interferon-gamma in pulmonary tuberculosis. *Vestnik Nauki Sibiri*, 2014, vol. 14, no. 4, pp. 286-290. (In Russ.)
8. *Federalnyye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya*. [Federal guidelines for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis]. Moscow, 2014, 43 p.
9. Churina E.G., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Esimova I.E., Kononova T.E., Filinyuk O.V., Kolobovnikova Yu.V., Dmitrieva A.I. Factors of immune response dysregulation (at its various stages) in pulmonary tuberculosis. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2016, vol. 15, no. 5, pp. 166-177. (In Russ.)
10. Shovkun L.A., Kampos E.D., Franchuk I.M., Konstantinova A.V. Differential diagnostic signs of infiltrate pulmonary tuberculosis depending on tissue inflammatory response (productive or exudative one). *Meditsinskiy Vestnik Yuga Rossii*, 2016, no. 2, pp. 79-81. (In Russ.)
11. Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kampos E.D., Kharseeva G.G. Specific features of the immune response to tuberculosis when drug susceptible and drug resistant strains of M. tuberculosis are detected. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 44-50. (In Russ.)
12. Berns S.A., Isakova J.A., Pekhtereva P.I. Therapeutic potential of interferon-gamma in tuberculosis. *ADMET DMPK*, 2022, vol. 10, no. 1, pp. 63–73.
13. Dawson R., Condos R., Tse D., Huie M.L., Ress S., Tseng C.H., Brauns C., Weiden M., Hoshino Y., Bateman E., Rom W.N. Immunomodulation with recombinant interferon-gamma1b in pulmonary tuberculosis. *PLoSOne*, 2009, vol. 4, no. 9, pp. e6984.
14. Fortes A., Pereira K., Antas P.R., Franken C.L., Dalcolmo M., Ribeiro-Carvalho M.M., Cunha K.S., Geluk A., Kritski A., Kolk A., Klatser P., Sarno E.N., Ottenhoff T.H., Sampaio E.P. Detection of in vitro interferon-gamma and serum tumour necrosis factor-alpha in multidrugresistant tuberculosis patients. *Clin. Exp. Immunol.*, 2005, vol. 141, no. 3, pp. 541-548.
15. Lee A. J., Ashkar A. A. The Dual Nature of Type I and Type II Interferons. *Front Immunol.*, 2018, vol. 11, no. 9, pp. 2061. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02061>. eCollection 2018.
16. Liang L., Shi R., Liu X., Yuan X., Zheng S., Zhang G., Wang W., Wang J., England K., Via L.E., Cai Y., Goldfeder L.C., Dodd L.E., Barry C.E., Chen R.Y. Interferon-gamma response to the treatment of active pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2017, vol. 21, no. 10, pp. 1145–1149.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный
медицинский университет»
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Шовкун Людмила Анатольевна
Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой туберкулеза
Тел.: +7 (928) 188-60-82
E-mail: lshovkun@mail.ru

Кампос Елена Диеговна
Кандидат медицинских наук,
доцент кафедры туберкулеза
Тел.: +7 (906) 429-20-36
E-mail: campos84@mail.ru

Шлык Ирина Федоровна
Кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии,
ревматологии и функциональной диагностики
Тел.: +7 (928) 179-39-87
E-mail: sushkinaif@mail.ru

Франчук Ирина Михайловна
Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
туберкулеза
Тел.: +7 (908) 198-16-43
E-mail: franchuk_im@mail.ru

ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова МЗ РФ
119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2
Тел.: +7 (499) 248-05-53

Кудлай Дмитрий Анатольевич
Доктор медицинских наук, чл.-корр. РАН,
профессор кафедры фармакологии Института
фармации, ведущий научный сотрудник ФГБУ «ГНЦ
Институт иммунологии» ФМБА России лаборатории
персонализированной медицины и молекулярной
иммунологии № 71. 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
E-mail: D624254@gmail.com

ГБУЗ «МНПЦ Борьбы с туберкулезом ДЗМ»
107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел.: +7 (499) 268-00-05

Николенко Николай Юрьевич
Научный сотрудник научно-клинического отдела
E-mail: nynikolenko@me.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Rostov State Medical University,
29 Nakhichevansky Lane,
Rostov-on-Don, 344022

Lyudmila A. Shovkun
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Tuberculosis Department
Phone: +7 (928) 188-60-82
Email: lshovkun@mail.ru

Elena D. Kampos
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of
Tuberculosis Department
Phone: +7 (906) 429-20-36
Email: campos84@mail.ru

Irina F. Shlyk
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Cardiology,
Rheumatology and Functional Diagnostics Department
Phone: +7 (928) 179-39-87
Email: sushkinaif@mail.ru

Irina M. Franchuk
Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Tuberculosis Department
Phone: +7 (908) 198-16-43
Email: franchuk_im@mail.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Russian Ministry of Health
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991
Phone: +7 (499) 248-05-53

Dmitry A. Kudlay
Doctor of Medical Sciences, Correspondent Member of RAS,
Professor of Pharmacology Department of Pharmacy Institute,
Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine
and Molecular Immunology no. 71, Immunology Research
Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency
24 Kashirskoye Highway, Moscow, 115522
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
Email: D624254@gmail.com

Moscow Scientific Practical TB Control Center,
Moscow Health Department, 10 Stromynka St., Moscow, 107014
Phone: +7 (499) 268-00-05

Nikolay Yu. Nikolenko
Researcher of Research Clinical Department
Email: nynikolenko@me.com

Поступила 29.06.2023

Submitted as of 29.06.2023