

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ И СИСТЕМА ИНТЕРФЕРОНА-ГАММА

ПРАВАДА Н.С., БУДРИЦКИЙ А.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Данная обзорная статья посвящена изучению роли системы интерферона-гамма у пациентов с туберкулезом лёгких, а также современным подходам к коррекции данных нарушений. Среди многих факторов патогенеза туберкулёза важную роль играют механизмы реакций замедленной гиперчувствительности с выработкой интерферона-гамма (ИФН- γ) Th-1 клетками, который мобилизует механизмы и ускоряет созревание моноцитов в макрофаги и активирует их фагоцитарную и бактерицидную способность. При заболевании активным туберкулёзом у пациента в зависимости от продукции тех или иных цитокинов формируется Th-1 или Th-2 иммунный ответ. Благоприятное течение заболевания возможно в случае Th-1 иммунного ответа. Авторы проанализировали данные, полученные отечественными и зарубежными специалистами, за последние 10 лет. Полученные знания позволят повысить клиническую эффективность терапии пациентов с туберкулёзом лёгких, сократить сроки пребывания в стационаре, уменьшить побочные реакции при лечении, добиться снижения затрат на лечение.

Ключевые слова: интерферон-гамма, иммунокоррекция, туберкулёз.

Abstract.

This review paper is devoted to studying the role of interferon-gamma system in patients with pulmonary tuberculosis, as well as modern approaches to correcting these disturbances. Among numerous factors of the pathogenesis of tuberculosis are important reaction mechanisms of delayed hypersensitivity with the production of interferon-gamma (IFN- γ) by Th-1 cells, which mobilizes mechanisms and accelerates the maturation of monocytes into macrophages and activates their phagocytic and bactericidal capacity. In a patient suffering from active tuberculosis, depending on the production of these and those cytokines Th-1 or Th-2 immune response is formed. The favourable course of the disease is possible in case of Th-1 immune response. The authors have analyzed the data obtained by native and foreign experts over the last 10 years. The acquired knowledge will enable the improvement of the clinical efficacy of the treatment of patients with pulmonary tuberculosis, the reduction of hospital stay term, the decrease of side effects during treatment, treatment cost cutting.

Key words: interferon-gamma, immunotherapy, tuberculosis.

Система интерферона-гамма (ИФН- γ) включает в себя сам ИФН, гены ИФН и репрессоры, клеточные рецепторы, активируемые интерфероном ферментные системы. При активации соответствующих клеток индуктором активируются кодирующие белки интерферона гены. ИФН выделяются в межклеточное пространство и связываются клеточными рецепторами, в результате чего происходит синтез протеинов. Данные протеины повышают резистентность клеток к инфекционному агенту и способны переноситься на другие клетки,

которые ранее не имели контакта ни с антигеном, ни с ИФН [1]. Все ИФН делят на 3 типа. ИФН I типа (- α , - β , - κ , - ϵ , - ω), II типа (ИФН- γ) и ИФН III типа (лямбда, ИФН ϵ 1-3 (ИЛ-28A/B) и ИЛ-29) [2]. В патогенезе туберкулёза значимую роль играет ИФН- γ , который считают маркёром Th-хелперных лимфоцитов 1 типа [3]. ИФН- γ относят к ИФН-II типа [2, 4]. Молекулярная масса ИФН- γ составляет 45 кДа [4]. Молекула человеческого ИФН- γ состоит из двух идентичных гликозилированных полипептидных цепей по 17 кДа и является гомодимером.

В связи с тем, что цепи располагаются антипараллельно, молекула является симметричной [5]. ИФН- γ кодируется геном, локализованным в 12 хромосоме [6]. Одна молекула ИФН- γ связывается двумя молекулами рецептора [7]. Продуцируют ИФН- γ в основном активированные Т-лимфоциты, NK-клетки и активированные макрофаги [2, 4, 7]. ИФН- γ продуцируется изначально как CD4⁺ Т-лимфоцитами (хелперные клетки), так и CD8⁺ Т-лимфоцитами (цитотоксические). После дифференцировки Т-лимфоцитов на Th1 и Th2 лимфоциты вырабатывать ИФН- γ могут только Th1 лимфоциты [7]. Также ИФН- γ продуцируется и В-клетками [8, 9]. Через 48-72 часа после воздействия активаторов наблюдается максимальная экспрессия гена ИФН- γ . Усилить продукцию ИФН- γ могут ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, эстроген, факторы роста и сам ИФН- γ . Угнетение продукции ИФН- γ происходит под влиянием ИЛ-4, ИЛ-10, TGF- β , глюкокортикоидов [10, 11, 12]. Для оптимальной выработки ИФН- γ необходима совместная работа ИЛ-12 и ИЛ-18. ИЛ-12 блокирует продукцию ИЛ-27, при этом блокируется рост МБТ в макрофаге. Количественные исследования показали, что ИФН- γ усиливает экспрессию рецепторов к ИЛ-18, а также экспрессию и секрецию TNF. В свою очередь TNF- α усиливает экспрессию и количество рецепторов к ИФН- γ на поверхности клеток [12].

ИФН- γ влияет практически на все клетки, участвующие в иммунном ответе. Интерфероны обладают универсальностью, видоспецифичностью, внутриклеточной активностью, последствием, дозозависимостью. На интерфероны не влияют антитела к микроорганизмам, которые запускают их продукцию, и блокируются они ингибиторами синтеза белков и нуклеиновых кислот [2, 4]. Многочисленность и разнообразие эффектов ИФН- γ связано с тем, что около 500 генов способны регулировать продукцию ИФН- γ [2].

Под влиянием ИФН- γ происходит дифференцировка CD4⁺ Th0- лимфоцитов в Th1 клетки. ИФН- γ активирует созревание моноцитов в эффекторные клетки, активирует нейтрофилы. ИФН- γ индуцирует синтез iNOS и цитозольных компонентов НАДФН-зависимой оксидазы фагоцитов, за счёт чего усиливается бактерицидная активность фагоцитов и соответственно усиливается сам процесс фа-

гоцитоза. Благодаря усилению ИФН- γ синтеза макрофагального протеина NRAMPI происходит повышение резистентности макрофагов к внутриклеточным микроорганизмам. ИФН- γ усиливает экспрессию компонентов комплекса рекогниции липополисахаридов МБТ (TLR-2, TLR-4, CD 14), из-за чего усиливается способность макрофагов DC распознавать и захватывать инфекционные агенты, происходит активация антигенпрезентирующих клеток и запуск иммунного ответа в целом [13-17].

В настоящее время изучено более 300 эффектов интерферонов [2]. Для изучения патогенеза туберкулёза представляют интерес следующие эффекты ИФН- γ : противовирусная активность [2, 10], ингибирование роста клеток и контроль апоптоза (способность подавлять инфекцию и злокачественные образования [4, 10]), влияние на процессинг и представление антигена [5], влияние на развитие CD4⁺ Т-клеток [5], активация макрофагов [5, 18], влияние на гуморальный иммунитет [5].

Влияние на процессинг антигенов осуществляется через регуляцию активности протеосом. ИФН- γ усиливает экспрессию ферментных субъединиц (LMP2, LMP7, MECL1), которые процессируют и представляют различные типы белков [5, 19]. Под влиянием ИФН- γ усиливается экспрессия белков TAP1 и TAP2, которые переносят обработанные белки в эндоплазматический ретикулум от протеосом [19]. ИФН- γ индуцирует развитие CD8⁺ Т-клеточного ответа посредством усиления экспрессии молекул класса MHC I [20].

ИФН- γ стимулирует продукцию ИЛ-12 антигенпрезентирующими клетками, что приводит к развитию CD4⁺ Т-клеток в сторону Th1 и снижает экспрессию ИФН- γ R2 [5, 21, 22]. Так же ИФН- γ усиливает способность рецепторов к ИЛ-12 на CD4⁺ Т-клетках к ответу на действие ИЛ-12 [21]. С другой стороны, ИФН- γ подавляет продукцию ИЛ-4 и, соответственно, предотвращает пролиферацию Th2 [10].

Главным активатором макрофагов, играющих ключевую роль в иммунном ответе при заражении МБТ и заболевании туберкулёзом, является ИФН- γ [13, 23, 24]. Нарушение фагоцитарной и антигенпрезентирующей функции фагоцитов связано с дефицитом сигнальных путей макрофагов и моноцитов [25]. Для распознавания и проведения сигнала в ядро клетки необходимо наличие рецепторов (мембранных

рецепторов липополисахаридов (CD14), Fc-рецепторов (рецепторы молекул иммуноглобулинов), рецепторов цитокинов (ИЛ-12R, INF- γ R1), фрагменты комплемента (C1q, C3a, C3b, C5a)) [25]. Основным фактором клеточного инфекционного иммунитета являются макрофаги, активируемые ИФН- γ , в связи с чем представляет научный интерес изучение количества моноцитов, несущих рецепторы к ИФН- γ , у пациентов с туберкулёзом лёгких, а также изучение различных фенотипов этих моноцитов [25].

По результатам исследований механизм действия ИФН- γ связан с двумя факторами: продукцией активных форм кислорода (АФК) и азота [5, 18].

Рецептор к ИФН- γ (ИФН- γ R) имеют практически все клетки, кроме зрелых эритроцитов [5, 18]. ИФН- γ R состоит из двух цепей а (ИФН- γ R1) и b (ИФН- γ R2). ИФН- γ R1 (CD119) отвечает за связывание рецептора со своей субъединицей, а ИФН- γ R2 отвечает за передачу сигнала. ИФН- γ R1 является полипептидом с массой 90 кДа и кодируется геном, расположенным на длинном плече 6 хромосомы [26]. ИФН- γ R2 также является полипептидом с массой 62 кДа и кодируется геном 21 хромосомы [7]. Эффект на ИФН- γ зависит от баланса путей передачи сигнала (STAT1-зависимый и STAT1-независимый сигнальный путь) [26]. В неактивном состоянии ИФН- γ R1 и ИФН- γ R2 не связаны друг с другом. Для передачи сигнала необходимы тирозинкиназы Janus-киназы (Jak). В передаче сигнала важную роль играют белки [7, 13].

В норме в ответ на патоген на клетках образуется нормальное количество рецепторов, при этом происходит повышение уровня цитокина и запускается нормальная работа цитокиновой системы. После связывания рецептора с цитокином происходит активирование комплекса цитокин-рецептор внутри клетки. Заново рецептор на поверхности клетки появиться только через 24-72 часа, поэтому в этот период клетка не будет реагировать на цитокин. Данный факт указывает на необходимость прерывистого курса препаратами интерферона и индукторов интерферона (оптимально 3 раза в неделю) [4, 10].

Существуют исследования, указывающие на связь полиморфизма гена ИФН- γ с предрасположенностью к некоторым заболеваниям [27, 28]. Естественные мутации в генах сигнальных

молекул встречаются крайне редко [7]. В случае гетерозиготной мутации в STAT1 пациенты подвержены микобактериальным инфекциям. Ответ на вирусные инфекции у них был адекватным [26, 29]. При дефиците цепей рецептора ИФН- γ у пациентов повышается предрасположенность к микобактериальным инфекциям [28]. Описано либо полное отсутствие рецепторов к ИФН- γ на поверхности клеток, либо мутация ИФН- γ R1 при которой рецепторы на клетках есть, но у них снижена способность связываться с лигандом [28]. В обоих случаях повышается концентрация ИФН- γ в крови [28]. Полный дефицит ИФН- γ R1 и ИФН- γ R2 клинически проявляется диссеминированными инфекциями, вызванными низковирулентными МБТ. Антибактериальная терапия пациентов малоэффективна, высокий риск летальных исходов [30, 31]. При частичном дефиците ИФН- γ R1 и ИФН- γ R2 (аутосомно-доминантный тип наследования) нарушается передача сигнала. Клинически проявляется нетуберкулёзным микобактериальным остеомиелитом. Лечение чаще эффективно [32]. В случае снижения аффинности связывания рецептора с лигандом при нормальном количестве рецепторов (аутосомно-рецессивный тип наследования) ответ на воздействие ИФН- γ снижается [32] и у пациента развивается диссеминированный туберкулёз. Лечение эффективно. Хороший результат даёт терапия препаратами ИФН- γ [30]. На снижение продукции ИФН- γ влияет недостаток ИЛ-12. Как правило, исход заболевания у таких пациентов благоприятный, хороший результат в лечении даёт назначение рекомбинантного ИЛ-12 [33]. По данным Пичугиной Л.В., степень экспрессии ИФН- γ R1 у здоровых лиц на моноцитах всегда выше, чем на лимфоцитах [5]. При изучении корреляции ИФН- γ и IL12p70 у детей с микобактериальными инфекциями отмечалась низкая спонтанная продукция ИФН- γ и IL12p70 (обратная слабая корреляция), в отличие от здоровых детей (положительная корреляция), что позволило автору сделать вывод о нарушении функциональной активности рецептора ИФН- γ у пациентов с микобактериальными инфекциями. В настоящее время доказано, что восстановление показателей системы ИФН до нормальных значений совпадает с процессами выздоровления [5].

По данным исследователей [15], при туберкулёзе лёгких наблюдается гиперпродук-

ция ИФН- γ мононуклеарными лейкоцитами периферической крови. При этом количество ИФН- γ имеет положительную корреляционную зависимость с количеством НК-клеток крови. При увеличении количества НК-клеток и, соответственно, усиленной продукции ими цитокинов происходит усиление функциональной активности Th1-хелперов. По мнению других авторов [34], продуцируемый НК-клетками ИФН- γ не обладает специфическими эффектами своего Т-лимфоцитарного гомолога. Некоторые авторы отмечают вариабельность концентрации ИФН- γ в зависимости от степени поражения лёгких [35]. Так, высокая концентрация ИФН- γ в сыворотке крови отмечалась при прогрессировании процесса у пациентов с МЛУ-ТБ, и низкие значения были у пациентов с площадью поражения менее 2 сегментов [35]. По результатам других исследователей, при распространённом туберкулёзе, МЛУ-ТБ, затяжном течении специфического туберкулёзного процесса концентрация ИФН- γ в сыворотке крови статистически значимо ниже, чем у здоровых доноров, а неосложнённое течение туберкулёза сопровождалось увеличением продукции ИФН- γ [10]. По результатам исследования Салиной Т.Ю., у пациентов с туберкулёзом выявлено повышение концентрации ИФН- γ в сыворотке крови по сравнению со здоровыми донорами, однако зависимости от тяжести течения и распространённости процесса получено не было [37]. При оценке влияния уровня ИФН- γ на течение и прогноз туберкулёза ряд исследователей [28] указывает, что концентрация ИФН- γ в сыворотке крови обратно коррелирует с тяжестью заболевания и увеличение концентрации ИФН- γ в сыворотке крови пациентов с туберкулёзом является благоприятным прогностическим признаком. По данным других авторов [23], при низкой продукции ИФН- γ и ИФН- γ , преобладания CD8⁺ над CD4⁺, при усилении выработки активированных форм кислорода фагоцитирующими клетками при МЛУ-ТБ формируется тяжёлое течение заболевания. При нарушении продукции ИФН- γ , повреждении рецепторного аппарата, нарушении передачи сигнала или при нарушении ответа клетки на действие цитокина ухудшается течение и прогноз туберкулёза [5, 23, 33].

Основную роль в лечении пациентов с туберкулёзом играют противотуберкулёзные лекарственные средства (ПТЛС) [38]. Однако

применение только одних ПТЛС не всегда даёт ожидаемые результаты. Особенно это касается пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких. Благоприятное течение и исход заболевания возможен только в случае адекватного иммунного ответа [10]. Важную роль в лечении туберкулёза у пациентов с иммунологическими нарушениями играют иммуотропные препараты [10]. Распространённые формы туберкулёза лёгких имеют тенденцию к длительному течению, часто протекают с осложнениями, после лечения чаще бывают рецидивы, что связано с более серьёзными нарушениями в иммунной системе по сравнению с пациентами с ограниченными формами туберкулёза, и обосновывает коррекцию лечения включением иммуотропных лекарственных средств [10, 39]. Доказано, что применение патогенетической терапии у таких пациентов приводит к более раннему купированию симптомов заболевания, способствует более раннему прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада. Сроки стационарного лечения таких пациентов сокращаются, что экономически выгодно. Процессы репарации в лёгких более полноценные, в результате чего снижается частота рецидивов и развитие МЛУ-ТБ [10].

В настоящее время во фтизиатрической практике уже утратили своё первостепенное значение такие иммуномодуляторы, как Т-активин, тималин, тимактин, диуцифон, левамизол. На смену им пришли новые иммуномодулирующие средства. Так, достаточно успешно применялся в лечении туберкулёза полиоксидоний [10, 40]. Данный препарат обладает иммуномодулирующим и дезинтоксикационным свойством. По данным Аршиновой С.С., у пациентов с туберкулёзом препарат повышает активность фагоцитов, а его дезинтоксикационное действие может быть связано с нормализацией содержания CD3⁺-лимфоцитов в периферической крови. Препарат применяется внутримышечно и внутривенно, что ограничивает его применение на амбулаторном этапе. Одним из критериев его назначения является снижение относительного количества лимфоцитов в периферической крови ниже 20% [40]. Также есть положительный опыт применения полиоксидония в виде ингаляций [10]. Галавит в комплексной терапии туберкулёза применялся внутримышечно в России [10]. Препарат действует на метаболизм макрофагов. Наряду

ду с положительными эффектами препарата у 18% пациентов отмечалось обострение туберкулёзного процесса [10]. В Беларуси данный препарат не зарегистрирован. Есть данные о положительном влиянии тубосана (метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразид) в комплексной терапии туберкулёза в России. Препарат действует на все звенья иммунной системы, активен в отношении МБТ. Рандомизированные контролируемые исследования данного препарата не проводились [10, 41]. Данный препарат не зарегистрирован в Беларуси. Достаточно широко применялся во фтизиатрии ронколейкин (рекомбинантный ИЛ-2 человека) [10, 42]. Доказана эффективность использования препарата у пациентов с деструктивными формами туберкулёза лёгких, при прогрессировании процесса, в лечении фиброзно-кавернозного туберкулёза. При ограниченных формах туберкулёза лёгких применялся беталейкин (rIL-1 β). Применение препарата повышало функциональную активность нейтрофилов, стимулировало Т-лимфоциты, снижало уровень циркулирующих иммунных комплексов, увеличивало образование антител [10, 43]. Бестим (пептидный биорегулятор) вызывает дифференцировку Th-1 лимфоцитов и стимулирует продукцию ИЛ-2 и ИФН- γ , восстанавливает иммунорегуляторный индекс. Применяется внутримышечно в России [44]. Данный препарат не зарегистрирован в Беларуси.

Доказано, что при распространённых формах туберкулёза имеет место нарушение баланса цитокинов [2, 11, 12, 13, 14, 23, 28]. ИФН- γ является самым сильным активатором макрофагов [1, 2, 6, 10, 14, 20, 23, 35]. В случае недостаточной его продукции заболевание протекает тяжелее. У пациентов с активным туберкулёзом снижается интерферонпродуцирующая способность клеток [11, 23]. О положительном влиянии препаратов интерферона и индукторов интерферона свидетельствует нарастание концентрации ИФН в процессе лечения [10, 27]. В настоящее время накоплен достаточно большой опыт применения препаратов ИФН [10]. Препараты ИФН делят на две группы – природные человеческие лейкоцитарные ИФН (первого поколения) и рекомбинантные ИФН (второго поколения), которые получены благодаря генной инженерии. К препаратам I поколения, в зависимости от активного компонента, относят альфафероны (человеческий лейко-

цитарный ИФН, Эгиферон®, Вэллферон®), бетафероны (человеческий фибробластный интерферон, Ребиф®, Ферон®), гаммафероны (человеческий иммунный интерферон (ИФН- γ)). Недостатками препаратов 1 поколения является их дороговизна и сложность получения (нужна донорская кровь), поэтому в настоящее время их используют редко [2]. К рекомбинантным ИФН (II поколение) относят ИФН-a2a (Реаферон®, Роферон-A®, Виферон®, Интераль®), ИФН -a2b (Интрон-A®, Инрек®, Пэгинтерферон®), ИФН -a2c (Берофор®), ИФН- γ (Авонекс®, Фрон®), ИФН- γ (Гаммаферон®, Актимун®, Имукин®, Ингарон®). Используемые препараты 2 поколения применяют в основном в терапии вирусных заболеваний [2, 45]. Однако есть данные о положительном влиянии рекомбинантных интерферонов в комплексной терапии туберкулёза [4, 45].

Перспективным направлением иммунотерапии в комплексном лечении туберкулёза в настоящее время является использование индукторов интерферона. Использование в клинической практике ИИ явилось продолжением интерферонотерапии. ИИ относят к семейству высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений. Данные препараты обладают способностью включать систему интерферона благодаря синтезу собственных интерферонов в клетках человека [2, 10]. Однако в результате проведенных исследований было установлено, что большинство ИИ имеют ряд серьёзных побочных эффектов (токсичность, инфекционность, антигенные свойства, вызывают аллергические реакции и обладают канцерогенными свойствами). Использование ИИ имеет ряд преимуществ по сравнению с использованием ИФН. Они не обладают антигенностью; отсутствуют побочные эффекты, так как ИИ сбалансировано стимулируют и контролируют синтез собственного ИФН; не требуется многократного введения и высоких доз; синтез ИФН после введения ИИ происходит в определённых клетках и органах, в отличие от поликлональной стимуляции иммунцитов интерфероном; хорошо сочетаются как с другими ИФН, так и с другими лекарственными средствами [2, 10]. Из индукторов интерферона с основной интерферониндуцирующей активностью для клинического применения пригодно небольшое количество препаратов. По способности индуцировать синтез ИФН все ИИ делят-

ся на высокоактивные, средние, с низкой интерферониндуцирующей активностью [10]. На первом месте по продукции ИФН стоит циклоферон (у животных индуцируемая продукция ИФН составляет до 1000000 Ед/мл, в культуре клеток лимфоцитов человека до 1280 – 2560 Ед/мл ИФН). Также к активным ИИ относят рэгосин и кагоцел (концентрация сывороточного ИФН 1280-2560 Ед/мл), амплиген (1280 Ед/мл), ларифан (до 8000 Ед/мл) [8]. Максимальная концентрация и длительность циркуляции ИФН в организме зависит от дозы и способа введения ИИ [8]. Существует деление ИИ на ранние и поздние. К ранним ИИ 1 и 2 типа относят циклоферон (пик продукции эндогенного ИФН через 4 и 8 ч (зависит от дозы)), ридостин (первый пик продукции ИФН через 4 ч). К поздним ИИ 1 типа относят ридостин (второй пик продукции ИФН через 48 ч), кагоцел (48-72 ч), амиксин (18ч), изопринозин (24 и 96ч) [10]. Выделяют ИИ смешанного типа: изопринозин (через 24 часа после введения образуется ИФН-а, а через 96 ч - ИФН-γ) и циклоферон (через 4 ч при дозе 500 мг синтезируется ИФН-γ, а через 8ч при дозе 250 мг синтезируется ИФН-а) [10]. Для грамотного использования ИИ необходимо знать в каких органах они способны включать синтез ИФН. Двухспиральные ИИ (Ларифан®, Ридостин®, Полудан®) в ответ на дсРНК индуцируют синтез ИФН большим количеством клеток. При этом синтез ИФН Т-клетками происходит только в присутствии макрофагов. В культуре лимфоцитов синтезируется в основном ИФН-а, а в культуре фибробластов ИФН-γ. Наиболее высокие уровни ИФН достигаются при парентеральном введении препаратов. Также данные препараты усиливают гуморальный иммунитет (быстрее образуются антитела, повышается их титр и увеличивается время циркуляции антител). Данные препараты действуют на самые ранние этапы иммунного ответа. Под действием дсРНК ускоряется созревание цитотоксических Т-лимфоцитов, активируются ЕК- клетки, увеличивается количество кроветворных стволовых клеток, стимулируется продукция ИЛ-1 [2]. Низкомолекулярные ИИ (Амиксин®, Циклоферон®) приводят к высокой продукции ИФН в органах, богатых лимфоидной тканью. В отличие от двухспиральных ИИ синтез ИФН Т-клетками происходит без помощи макрофагов. У препаратов этой группы широкий спектр противовирусной защиты [2, 10]. Полифенолы, со-

державшие альдегидные группы (Мегосин®, Кагоцел®, Гозалидон®), стимулируют активность многих клеточных популяций, в результате, под их действием, синтезируется ИФН-а/β в разных пропорциях [2].

К клинически перспективным ИИ относят циклоферон, амиксин, ларифан, ридостин, полудан, кагоцел [2, 46]. В лечении пациентов с туберкулёзом клинические испытания прошли амиксин и циклоферон. Амиксин (тилорон) был первым препаратом ИИ, не относящимся к дсРНК. Амиксин относится к классу флуоренонов и является низкомолекулярным синтетическим соединением [2, 8]. При пероральном приёме данный ИИ вызывает выработку ИФН эпителиальными клетками кишечника, после чего ИФН поступает в кровоток и далее в другие органы [8]. Амиксин вызывает медленную продукцию ИФН Т-лимфоцитами [2]. Имеются данные о положительном влиянии амиксина в комплексной терапии туберкулёза [10]. Однако к недостаткам данного препарата относят относительно высокую токсичность: препарат образует стабильные молекулярные комплексы с ДНК. Недостаточно изучено влияние данного препарата на печень у пациентов с туберкулёзом [10].

Циклоферон (меглумина акридонатацетат) является ранним индуктором интерферона 1 и 2 типов. Данный препарат прямо и опосредованно действует на разные звенья иммунитета [8, 10]. Меглумина акридонатацетат обладает противовирусной активностью, в том числе против вирусов гепатита, СПИДа [10]. Данный препарат, меняя метаболизм в купферовских клетках и гепатоцитах, повышает их устойчивость к повреждающему действию ПТЛС [10]. Интерферогенная активность меглумина акридонатацетата сохраняется в течение 3 суток, что обуславливает кратность его приёма и не требует многократного введения, в отличие от экзогенных интерферонов [10]. Действующим веществом меглумина акридонатацетата является акридонуксусная кислота, которая является плоской трициклической гетероароматической молекулой с N-карбоксиметильным заместителем [8, 10]. Меглумина акридонатацетат вызывает образование ИФН в В-лимфоцитах, макрофагах и нейтрофилах. Индукции синтеза ИФН под влиянием меглумина акридонатацетата в Т-клетках не происходит [8]. Время накопления ИФН в крови зависит от способа применения

препарата - при пероральном применении отмечается более раннее накопление ИФН по сравнению с парентеральным введением. Для меглумина акридонацетата оптимальной дозой, обеспечивающей ИФН-индуцирующую способность, является 600 мкг/мл [8]. Меглумина акридонацетат имеет сродство к рецепторам альвеолярных макрофагов, вследствие чего ИФН продуцируется в лёгких, что обосновывает его применения при различных заболеваниях лёгких. Практически все ИИ вызывают синтез значительных количеств ИФН в печени и некоторые (циклоферон, кагоцел, ларифан) в селезёнке, что даёт возможность использования данных препаратов в терапии вирусных гепатитов [46]. Меглумина акридонацетат действует на различные звенья иммунной системы. Он стимулирует стволовые клетки костного мозга, усиливает миграцию макрофагов в поражённые ткани и активирует их, усиливает и делает полноценными реакции фагоцитоза [8]. Воздействие на Т-клеточный иммунитет является не прямым, а опосредованным эндогенным ИФН, синтезированным под влиянием ИИ (нормализует субпопуляции Т-лимфоцитов, активирует цитотоксические Т-лимфоциты и ЕК-клетки). Под влиянием меглумина акридонацетата происходит увеличение концентрации высокоавидных антител, что свидетельствует о положительном влиянии данного ИИ на гуморальный иммунитет. Под действием циклоферона происходит повышение чувствительности нейтрофилов к экспрессии антигенов и другим иммунокорректорам [8]. Меглумина акридонацетат является индуктором Th-1/ Th-2 иммунного ответа, так как он индуцирует синтез ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-2 [8]. В России В. А. Шкурупием (2004) была предложена схема лечения туберкулёза с использованием меглумина акридонацетата в таблетках (в пенитенциарной системе) в течение 2 месяцев по схеме 0,3-0,6 г перорально в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 дни и далее 3 раза в неделю [47]. В результате лечения авторы наблюдали более раннее прекращение симптомов интоксикации (через 1 месяц лечения у 50% пациентов основной группы (ОГ) против 30% в группе сравнения (ГС)), абациллирование (через 3 месяца терапии прекращение бактериовыделения в 1,5 раза выше у пациентов ОГ) и закрытие полостей распада (у 58% через 3 месяца лечения в ОГ, что в 1,9 раза выше, чем в ГС). Причём заживление рентгенологических

изменений у пациентов, получающих комплексную терапию, было более полноценным, чем у пациентов, получающих только ПТЛС. У пациентов ОГ количество лимфоцитов через 6 месяцев лечения выросло на 22,4% в ОГ, а в ГС на 4,5%. Динамика количества цитокинов была более выражена у пациентов ОГ (ИЛ-4, ИЛ-1 γ , ФНО- α). Концентрация ИФН- γ увеличилась в 1,9 раз у пациентов ОГ с инфильтративным туберкулёзом, а у пациентов с диссеминированным туберкулёзом в ОГ концентрация ИФН- γ к концу 3 месяца лечения превысила показатель в ГС в 1,7 раз. Кроме этого, не наблюдалось гепатотоксического эффекта у пациентов, получающих комплексную терапию, в отличие от пациентов, получающих только ПТЛС. АЛАТ в ОГ была на 21% ниже, чем в ГС в процессе лечения. АСАТ повышалась в ГС в процессе лечения, а в ОГ повысилась на 28,6% к 3 месяцу лечения и снизилась до нормы к концу срока лечения. На наш взгляд, является нецелесообразным частый приём препарата в 1-й месяц терапии.

А.А. Муромцева (2006) применяла циклоферон (в таблетках) совместно с эссенциале в течение 1 месяца у пациентов с туберкулёзом лёгких на фоне HCV-инфекции [48]. Отмечено снижение репликации вируса на 30% в ОГ, в ГС репликация вируса сохранялась. Положительная рентгенологическая динамика отмечалась у 36,7% пациентов ОГ через 2 месяца терапии. У пациентов с остро прогрессирующим туберкулёзом лёгких в ОГ отмечено снижение симптомов интоксикации и нормализация температуры тела к 10-18 дню терапии. Прекращение бактериовыделения в ОГ было на 2-3 месяца раньше, чем в ГС. Имеются данные о применении данного препарата при туберкулёзе парентерально в РФ, на Украине и в РБ. Препарат назначался по схеме в первые 2 недели от начала лечения [49]. В результате у 79,4% пациентов ОГ против 53,9% в ГС отмечено прекращение интоксикационного синдрома. Через 2 месяца абациллировано 51,1% в ОГ и 39,5% в ГС. Положительная рентгенологическая динамика через 4 месяца у 80,1% пациентов ОГ против 44,2% в ГС, закрытие полостей распада у 47,4% в ОГ и у 39,3% в ГС. Оценка данными исследователями динамики концентрации ИФН- γ через 2 месяца терапии показала, что данный показатель вырос в 2 раза в ОГ и остался без динамики в ГС. Через 2 месяца терапии показатели ИЛ-4 в обеих группах снижались незна-

чительно, и авторы предположили, что использование такого короткого курса у пациентов с распространёнными формами туберкулёза недостаточно. В результате через 2 месяца от начала терапии они продолжили комплексную терапию с применением циклоферона в течение 55 дней курсовая доза 7,5 грамм. В результате клиническое улучшение зарегистрировано у 95,8% в ОГ и у 85,3 в ГС, положительная рентгенологическая динамика у 53,6% в ОГ и у 34,4% в ГС, абациллировано 76,3% пациентов в ОГ и 58,9% в ГС. По результатам исследования авторы сделали вывод, что наилучший результат был достигнут у впервые выявленных пациентов. У пациентов длительно болеющих или с рецидивом процесса статистически значимая разница отмечалась только по клиническому улучшению [49]. В РФ применяли циклоферон и в ингаляциях, что на 20% повысило частоту рассасывания инфильтративно-очаговых изменений [50].

Заключение

В настоящее время основными проблемами во фтизиатрии являются МЛУ-ТБ и ВИЧ-ассоциированный туберкулёз. Эффективное лечение впервые выявленных пациентов с распространённым туберкулёзом лёгких препятствует дальнейшему прогрессированию процесса, рецидивам туберкулёза и развитию МЛУ-ТБ. До 90% пациентов с туберкулёзом имеют вторичную иммунологическую недостаточность. Изменения в иммунной системе более выражены у пациентов с распространёнными формами туберкулёза. Важную роль в патогенезе туберкулёза играют макрофаги и интерферон-гамма. До настоящего времени недостаточно изучена роль моноцитов, несущих рецепторы ИФН- γ , а также их фенотипов у пациентов с туберкулёзом лёгких. Изучение связи между количеством моноцитов, несущих рецепторы к ИФН- γ , их фенотипов, концентрации ИФН- γ в сыворотке крови в совокупности с клиническими проявлениями болезни позволят прогнозировать течение туберкулёза лёгких и разработать новые схемы комплексной терапии.

Литература

1. Особенности продукции ИФН- γ и экспрессия его рецепторов мононуклеарами крови у больных хроническим вирусным гепатитом С / Е. И. Исаева [и др.] // Интерферон – 2011 : сб. науч. ст. – Москва, 2012. – С. 338–341.
2. Ершов, Ф. И. Основные итоги изучения интерферона к 2011 году / Ф. И. Ершов, А. Н. Наровлянский // Интерферон – 2011 : сб. науч. ст. – Москва, 2012. – С. 14–34.
3. Ковальчук, Л. В. Учение о воспалении в свете новых данных: развитие идей И. И. Мечникова / Л. В. Ковальчук // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2008. – № 5. – С. 10–15.
4. Ильинская, И. Ф. Актуальные вопросы рациональной интерферонотерапии при туберкулёзе / И. Ф. Ильинская // Клиническая иммунология. Аллергология, инфектология. – 2012. – № 3. – С. 18–22.
5. Пичугина, Л. В. Оценка основных звеньев системы интерферона-гамма у пациентов с инфекциями, вызываемыми внутриклеточными возбудителями : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / Л. В. Пичугина. – Москва, 2004. – 94 с.
6. Apoptosis and interferons: role of interferon-stimulated genes as mediators of apoptosis / M. Chawla-Sarkar [et al.] // Apoptosis. – 2003 Jun. – Vol. 8, N 3. – P. 237–249.
7. Bach, E. A. The IFN- γ receptor: a paradigm for cytokine receptor signaling / E. A. Bach, M. Aguet, R. D. Schreiber // Annu. Rev. Immunol. – 1997. – Vol. 15. – P. 563–591.
8. Ершов, Ф. И. От чего зависят эффекты индукторов интерферона? / Ф. И. Ершов, Э. Б. Тазулахова // Интерферон – 2011 : сб. науч. ст. – Москва, 2012. – С. 80–106.
9. Young, H. A. Interferon expression by B cells / H. A. Young // Methods. – 1997 Jan. – Vol. 11, N 1. – P. 112–115.
10. Туберкулез. Особенности клинического течения и возможности фармакотерапии на современном этапе : рук. для врачей первич. звена здравоохранения и студентов мед. вузов / под ред. А. К. Иванова, М. Г. Романцова. – Изд. 2-е, испр. и доп. – Санкт-Петербург : Тактик-Студия, 2010. – 184 с.
11. Association between circulating full-length osteopontin and IFN- γ with disease status of tuberculosis and response to successful treatment / C. Ridruechai [et al.] // Southeast. Asian. J. Trop. Med. Public. Health. – 2011 Jul. – Vol. 42, N 4. – P. 876–889.
12. Robinson, C. M. Interferon- γ , tumor necrosis factor, and interleukin-18 cooperate to control growth of Mycobacterium tuberculosis in human macrophages [Electronic resource] / C. M. Robinson, J. Y. Jung, G. J. Nau // Cytokine. – 2012

- Oct. – Vol. 60, N 1. – P. 233–241. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749533>.
13. Гариб, Ф. Ю. Влияние патогенов на продукцию интерферонов и других цитокинов / Ф. Ю. Гариб // Интерферон – 2011 : сб. науч. ст. – Москва, 2012. – С. 158–172.
 14. Горлова, Е. Е. Патология иммунитета при туберкулёзе / Е. Е. Горлова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – № 35. – С. 37–44.
 15. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – 552 с.
 16. Причины дисрегуляции иммунного ответа при туберкулёзе лёгких: влияние M. Tuberculosis на течение иммунного ответа / И. Е. Есимова [и др.] // Бюллетень Сибирской медицины. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 79–86.
 17. Филинук, О. В. Функциональная активность фагоцитирующих клеток крови при туберкулёзе лёгких / О. В. Филинук, О. И. Уразова, В. В. Новицкий // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии. – 2006. – № 1. – С. 79–81.
 18. How cells respond to interferons / G. R. Stark [et al.] // Annu. Rev. Biochem. – 1998. – Vol. 67. – P. 227–264.
 19. Farrar, M. A. The molecular biology of interferon γ and its receptor / M. A. Farrar, R. D. Schreiber // Annu. Rev. Immunol. – 1993. – Vol. 11. – P. 571–611.
 20. Cellular responses to interferon-gamma / U. Boehm [et al.] // Annu. Rev. Immunol. – 1997. – Vol. 15. – P. 749–795.
 21. Нарушения IL-12/IL-27 зависимой активации Т-лимфоцитов при диссеминированном туберкулёзе лёгких / М. С. Писаренко [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2013. – № 11. – С. 52–57.
 22. IL-27 regulates IL-12 responsiveness of naïve CD4⁺ T-cells through Stat 1- dependent and – independent mechanisms / L. Sophie [et al.] // Sauvage. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003 dec. – Vol. 100, N 25. – P. 15047–15052.
 23. Dynamic changes in pro- and anti-inflammatory cytokine profiles and gamma interferon receptor signaling integrity correlate with tuberculosis disease activity and response to curative treatment [Electronic resource] / E. Sahiratmadja [et al.] // Infect. Immun. – 2007 Feb. – Vol. 75, N 2. – P. 820–829. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145950>.
 24. Синтез цитокинов у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулёзом лёгких / М. В. Захарова [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. – № 1/2 (29). – С. 134–135.
 25. Распай, Ж. М. Характеристика фенотипических и функциональных свойств антигенпрезентирующих клеток у больных туберкулёзом лёгких : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / Ж. М. Распай. – Новосибирск, 2008. – 94 с.
 26. Характер воспалительного ответа в зависимости от свойств микобактерий туберкулёза и течения специфического процесса / О. Т. Титаренко [и др.] // Биомедицинская химия. – 2013. – Т. 59, Вып. 4. – С. 469–478.
 27. Linkage and association analysis of candidate genes for TB and TNFalpha cytokine expression: evidence for association with IFNGR1, IL-10, and TNF receptor 1 genes [Electronic resource] / C. M. Stein [et al.] // Hum. Genet. – 2007 Jul. – Vol. 121, N 6. – P. 663–673. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17431682>.
 28. Interferon-gamma receptor-1 gene promoter polymorphisms (G-611A; T-56C) and susceptibility to tuberculosis [Electronic resource] / L. Bulat-Kardum [et al.] // Scand. J. Immunol. – 2006 Feb. – Vol. 63, N 2. – P. 142–150. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16476014>.
 29. Qu, H. Q. Molecular immunity to mycobacteria: knowledge from the mutation and phenotype spectrum analysis of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases [Electronic resource] / H. Q. Qu, S. P. Fisher-Hoch, J. B. McCormick // Int. J. Infect. Dis. – 2011 May. – Vol. 15, N 5. – P. e305–313. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21330176>.
 30. Disseminated Mycobacterium avium infection in a 20-year-old female with partial recessive IFNgammaR1 deficiency [Electronic resource] / P. Remiszewski [et al.] // Respiration. – 2006. – Vol. 73, N 3. – P. 375–378. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16195661>.
 31. Granulomatous skin lesions, severe scrotal and lower limb edema due to mycobacterial infections in a child with complete IFN- γ receptor-1 deficiency [Electronic resource] / N. Edeer [et al.] // Immunotherapy. – 2012 Nov. – Vol. 4, N 11. – P. 1121–1127. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23194362>.
 32. Blurring the lines in interferon {gamma} receptor deficiency: an infant with near-fatal airway disease [Electronic resource] / B. Auld [et al.] // Pediatrics. – 2011 May. – Vol. 127, N 5. – P. e1352–1355. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464185>.
 33. Casanova, J. L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model / J. L. Casanova, L. Abel // Annu. Rev. Immunol. – 2002. – Vol. 20. – P. 581–620.
 34. Иммунопатология туберкулёза лёгких / О. В.

- Воронкова [и др.]. – Томск : ТГУ, 2007. – 194 с.
35. Цитокиновый статус подростков, больных туберкулёзом органов дыхания / Н. А. Емельянова [и др.] // Интегративный подход к проблемам туберкулёза и ВИЧ-инфекции : сб. материалов II Междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 12–13 мая 2011 г. – Гомель, 2011. – С. 70–72.
 36. Desvignes, L. Interferon-gamma-responsive nonhematopoietic cells regulate the immune response to Mycobacterium tuberculosis [Electronic resource] / L. Desvignes, J. D. Ernst // Immunity. – 2009 Dec. – Vol. 18, N 6. – P. 974–985. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20064452>.
 37. Салина, Т. Ю. Особенности продукции интерферона гамма при туберкулёзе лёгких / Т. Ю. Салина, Т. И. Морозова // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 96–100.
 38. Мишин, В. Ю. Эффективность химиотерапии и стойкость клинического излечения у впервые выявленных больных деструктивным туберкулёзом легких с позицией доказательной медицины / В. Ю. Мишин, А. С. Кононец // Пульмонология. – 2012. – № 5. – С. 41–49.
 39. Гергерт, В. Я. Иммунология туберкулеза / В. Я. Гергерт // Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы : тр. науч. практ. конф. – Москва, 2000. – С. 18–20.
 40. Аршинова, С. С. Иммунный статус и эффективность полиоксидония в комплексном лечении больных активным туберкулезом легких : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / С. С. Аршинова. – Москва, 2001. – 135 с.
 41. Бифункциональные иммуномодуляторы в комплексной терапии туберкулеза / В. В. Михайлов [и др.] // Материалы II Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, Москва, 29–31 марта 2010 г. – Москва, 2010. – С. 204.
 42. Елькин, А. В. Исследование эффективности и переносимости Ронколейкина® при лечении прогрессирующего туберкулёза лёгких : пособие для врачей / А. В. Елькин. – СПб. : Альтер Эго, 2009. – 35 с.
 43. Гисматов, Р. Х. Беталейкин в сопроводительной терапии больных туберкулёзом лёгких / Р. Х. Гисматов, Ю. А. Медведев, М. М. Алсынбаев // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 59–63.
 44. Бестим в комплексной терапии туберкулеза легких / под ред. Ю. Н. Левашева, А. С. Симбирцева. – СПб., 2007. – 68 с.
 45. Киселев, О. И. Интерферон-гамма: новый цитокин в клинической практике. Ингарон / О. И. Киселев, Ф. И. Ершов, Э. Г. Деева. – Москва : Димитрейд График Групп, 2007. – 348 с.
 46. Ершов, Ф. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф. И. Ершов, О. И. Киселёв. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.
 47. Способ лечения очагового и инфильтративного туберкулеза легких : пат. 2297846 Российской Федерации : МПК A61P31/06, A61K38/21 / Л. Л. Лазаренко, Н. Л. Мартыщенко, В. А. Шкурूपий ; заявитель Государственное учреждение Научный центр Клинической и Экспериментальной медицины Сибирского Отделения Российской академии медицинских наук. – № 2005107293/14 ; заявл. 27.08.06 ; опубл. 27.04.07.
 48. Муромцева, А. А. Опыт лечения гепатопатий у больных туберкулезом / А. А. Муромцева, А. А. Коваленко, Т. В. Сологуб // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. И. Мечникова. – 2004. – № 3. – С. 103.
 49. Эффективность применения иммуномодуляторов в лечении деструктивных форм туберкулеза легких / В. М. Коломиец [и др.] // Человек и его здоровье. – 2013. – № 1. – С. 81–85.
 50. Патогенетическая терапия туберкулеза органов дыхания на санаторном этапе лечения / Д. С. Суханов [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2009. – № 6. – С. 34–37.

Поступила 20.07.2015 г.

Принята в печать 07.08.2015 г.

Сведения об авторах:

Правада Н.С. – ассистент кафедры фтизиопульмонологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Будрицкий А.М. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра фтизиопульмонологии. Тел. моб.: +375 (33) 645-59-58, e-mail: provada@mail.ru – Правада Наталия Сергеевна.