

УДК 615.276.4.03:616.24-002.5-039.36

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-1-10-16

Масленников А.А.¹
Оболонкова Н.И.²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАРОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЕМ

- 1) к.м.н, доцент кафедры факультетской терапии Медицинского института НИУ «БелГУ»
2) к.м.н, доцент кафедры факультетской терапии Медицинского института НИУ «БелГУ». НИУ «БелГУ», ул. Победы 85, г. Белгород, Россия. obolonkova@bsu.edu.ru

Аннотация. Изучена эффективность препарата ингарон в интенсивную фазу комплексного лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением, динамика клинических и иммунологических показателей. Обследовано 60 больных (клиническое исследование препарата проведено у 30 впервые выявленных больных, которые получали по 500 000 МЕ ингарона в/м, через день, в течение месяца дополнительно к стандартной терапии). Преимущественной клинической формой была инфильтративная, которая диагностирована у 80% больных обеих групп ($p > 0,05$).

Через 2 месяца интенсивной фазы лечения каверны в легких закрылись в 23,3% случаев, к 4 месяцу этот показатель составил 50%. Абацилляция наступила у 90% пациентов, принимавших ингарон. Через месяц нормализация показателей клинического анализа крови наступила у $70,0 \pm 8,3\%$ (у 21 из 30). Под влиянием иммунокоррекции происходит увеличение содержания CD4 лимфоцитов: до $40,94 \pm 3,11\%$ ($p < 0,001$ по сравнению с этим же показателем до лечения). В группе больных, дополнительно получавших ингарон, количество CD4 превышало исходный уровень в 1,7 раза. Разработанный способ иммуномодулирующей терапии является существенным дополнением к противотуберкулезным препаратам с позиций патогенеза. Применение ингарона в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением показало его высокую эффективность в интенсивную фазу химиотерапии, что существенно улучшает качество жизни больных.

Ключевые слова: туберкулез легких; лечение; ингарон.

Maslennikov A.A.¹
Obolonkova N.I.²

EFFICIENCY OF INGARON IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DESTRUCTIVE PULMONARY BACTERIOLOGICALLY PROVEN TUBERCULOSIS

- 1) PhD in Medicine, Associate Professor. Department of Faculty Therapy. Belgorod State National Research University 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
2) PhD in Medicine, Associate Professor. Department of Faculty Therapy. Belgorod State National Research University 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. e-mail: obolonkova@bsu.edu.ru

Abstract. The authors studied the efficiency of Ingaron drug in the intensive phase of the complex treatment of newly diagnosed patients with destructive pulmonary bacteriologically proven tuberculosis, and the dynamics of clinical and immunological parameters. We examined 60 patients (the clinical trial of the drug was conducted in 30 newly diagnosed patients who received 500 000 IU Ingaron i/m, every other day for a month, in addition to standard therapy). Advantageously, the clinical form was infiltrative, which was diagnosed in 80% of patients in both groups ($p > 0.05$).

After 2 months of intensive phase of treatment, the lung cavities closed in 23.3% of cases, and in 4 months, this figure was 50%. Abacillation occurred in 90% of patients taking Ingaron. A month later, normalization of blood count occurred in $70,0 \pm 8,3\%$ (21 of 30). Under the influence of immunomodulation there was noted an increase of CD4 count: up to $40,94 \pm 3,11\%$ ($p < 0.001$ for the comparison with the same indicator before treatment). In the group of patients receiving additional Ingaron, CD4 count was 1.7 times greater than the initial level. The developed method of immunomodulating therapy is an essential complement to the anti-TB

drugs from the standpoint of pathogenesis. The application of Ingaron in the complex treatment of patients with destructive pulmonary bacteriologically proven tuberculosis has shown its high efficiency in the intensive phase of chemotherapy, which significantly improves the quality of life of patients.

Keywords: pulmonary tuberculosis; treatment; Ingaron.

Введение. Роль γ -ИФН в лечении туберкулеза до последнего времени остается мало изученной, несмотря на явную привлекательность цитокина для клинической практики.

В эксперименте были показаны выраженные иммуномодулирующие эффекты γ -ИФН [6].

Оптимальная доза γ -ИФН до сих пор не определена, а рекомендуемое назначение γ -ИФН в дозе 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ основано на экспериментальных данных. При этой дозе у больных наблюдалась максимальная иммунологическая активность γ -ИФН: активация лимфоцитов и моноцитов [7], антитело-зависимая цитотоксичность моноцитов, экспрессия рецепторов Fc [1] и индукция в плазме β -2-микроглобулина и уровня неоптерина [3], и такие эффекты сочетались с достижением лечебного результата.

В экспериментах на животных было показано, что ежедневное введение γ -ИФН было менее эффективным, чем введение 3 раза в неделю [5]. Лабораторные и клинические данные показали, что ежедневные инъекции препарата в конечном счете повышают иммунные параметры исходно повышенные после введения γ -ИФН [2,10,11].

В настоящее время возрастает интерес к клиническому изучению γ -ИФН, учитывая его механизмы действия и особое положение в системе интерфероновой физиологической системы. Особенно привлекает изучение комбинации γ -ИФН и противотуберкулезной химиотерапии [4, 9].

Ингарон – рекомбинантный интерферон гамма человека, получен микробиологическим синтезом в рекомбинантном штамме *Escherichia coli* и очищен колоночной хроматографией.

Интерферон – γ является важнейшим цитокином, продуцентами которого в организме человека являются естественные киллерные клетки CD4 Th1 клетки и CD8 цитотоксические супрессорные клетки. Рецепторы к интерферону гамма имеют макрофаги, нейтрофилы, натуральные киллерные клетки, цитотоксические Т-лимфоциты. Этот препарат активизирует эффекторные функции этих клеток, в частности их микробиоцидность, цитотоксичность, продукцию ими цитокинов, супероксидных и нитрооксидных радикалов. Являясь гуморальным

продуктом цитотоксических Т- и НК-клеток, он, по-видимому, участвует в реализации цитотоксического эффекта [7].

Существует перспектива улучшения режимов лечения при использовании современной химиотерапии и иммунотерапии туберкулеза, в частности гамма – интерферона.

Цель исследования: изучить эффективность препарата ингарон в интенсивную фазу комплексного лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением, динамику клинических и иммунологических показателей.

Методы исследования. Обследовано 60 больных (клиническое исследование препарата ингарон проведено у 30 впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с выделением микобактерий туберкулеза при микроскопии мазка мокроты).

Основными критериями включения пациентов в клиническое исследование препарата были: впервые выявленное заболевание, обнаружение микобактерий туберкулеза методом микроскопии мазка мокроты и выявляемые при рентгено-томографическом исследовании деструктивные изменения в легких.

В группе обследованных больных преобладали в основном мужчины – 21 человек (70%), женщин – 9 человек (30%) в возрасте от 34 до 58 лет. Средний возраст составлял 43,7 \pm 1,7 лет.

В качестве контроля обследовано 30 здоровых доноров, из них 25 мужчин (83%) и 5 женщин (17%) в возрасте от 29 до 46 лет. Средний возраст составлял 41,1 \pm 2,8 лет.

Лабораторно-инструментальный комплекс обследования больных включал:

- общий анализ крови;
 - общий анализ мочи;
 - биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы (ммоль/л), общего белка (г/л), СРБ, холестерина (ммоль/л) и коэффициента атерогенности;
 - коагулограмму;
 - общий анализ и бактериологическое исследование мокроты, исследование мазков мокроты методом люминесцентной микроскопии.
- Всем больным проводился посев мокроты на жидкие и твердые питательные среды и

определение лекарственной чувствительности выделенных культур МБТ к противотуберкулезным препаратам.

Лекарственная чувствительность МБТ определялась, как при использовании непрямого метода абсолютных концентраций, который применяется в РФ в соответствии с Приказом № 109 МЗ РФ от 21 марта 2003г., так и с помощью автоматической идентификации в установке «Bactec».

– рентгенологическое исследование органов грудной клетки, СКТ;

– исследование функции внешнего дыхания осуществлялось с помощью компьютерного спирографа SP-5000 («Fukuda-Denshi», Япония);

– с диагностической целью 42 больным проводилась ФБС, с использованием эндоскопа «Olympus BFP-40» (Япония). В процессе ФБС осуществлялось получение жидкости бронхоальвеолярного лаважа для цитологического, бактериологического и иммунологического исследования, что позволило комплексно оценить клеточный и гуморальный иммунитет бронхолегочного аппарата, а так же функциональное состояние альвеолярных макрофагов.

Материалом для иммунологических исследований служила кровь из локтевой вены. Определяли:

– субпопуляции Т- и В-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19);

– функциональную активность Т-лимфоцитов;

– концентрацию сывороточных иммуноглобулинов методом радиальной иммунодиффузии;

– уровень циркулирующих иммунных комплексов;

– фагоцитарное число и фагоцитарный индекс нейтрофилов.

Качество жизни пациентов оценивали с помощью опросника госпиталя Святого Георгия – SGRQ (для самостоятельного заполнения), который отражает субъективную оценку благополучия респондентов и их удовлетворенность условиями жизни.

Больные были разделены на две группы: 1-я (30 больных), получавших дополнительно к стандартной противотуберкулезной терапии ингарон по 500 000 МЕ в/м, через день, в течение месяца; 2-я (30 больных) пролеченных по стандартным режимам химиотерапии.

В табл. 1 представлено распределение больных в наблюдаемых группах по клиническим формам туберкулеза легких. Как видно из таблицы у больных в наблюдаемых группах клинические формы туберкулеза легких были также одинаковы ($p>0,05$). Преимущественной клинической формой была инфильтративная, которая диагностирована у 80% больных обеих групп ($p>0,05$).

Таблица 1

Распределение больных в наблюдаемых группах по клиническим формам туберкулеза легких

Table 1

The distribution of patients in the observed groups by clinical forms of pulmonary tuberculosis

Группа больных		Число больных	Диссеминированный	Инфильтративный	Казеозная пневмония
1-я	Абс.	30	7	21	2
	%	100	23,3	70,0	6,7
2-я	Абс.	30	6	23	1
	%	100	20,0	76,7	3,3

Все больные 1-й и 2-й группы были бактериовыделителями по микроскопии и посеву.

Распределение больных по полу, возрасту, характеру течения заболевания в группах было равномерным.

Полученные результаты обрабатывали статистически с оценкой средних показателей (M), их ошибки (m), достоверности различий t-критерия Стьюдента (p) на персональном компьютере в среде Windows^{XP} по программе «Биостатистика».

Результаты и их обсуждение.
Сравнительный анализ динамики синдрома

интоксикации, клинических проявлений и нормализация клинического анализа крови у больных 1-й и 2-й группы показал более высокую эффективность химиотерапии с использованием ингарона у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением.

Через 1 месяц лечения у больных 1-й основной группы интоксикационный синдром был полностью купирован в 90,0±5,5% (у 27 из 30 больных). В то время как у больных 2-й группы только у 56,7±9,0% (у 17 из 30) больных, что

было соответственно в 1,6 раза меньше по сравнению с больными 1-й группы ($p < 0,05$).

К концу третьего месяца лечения синдром интоксикации исчез у всех больных 1-й группы, а у больных 2-й группы у $83,3 \pm 6,8\%$ (у 25 из 30), т.е. у больных 2-й группы в $16,7 \pm 6,8\%$ случаев (у 5 из 30 больных) синдром интоксикации сохранялся и после трех месяцев химиотерапии.

Таким образом, применение химиотерапии с использованием ингарона у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением позволяет на первом месяце лечения 1,6 раза больше купировать синдром интоксикации. При этом стойкость клинического эффекта сохраняется и на третьем месяце лечения, когда синдром интоксикации у больных 1-й группы, полностью купируется, тогда как у больных, где применялась только химиотерапия, у $16,7\%$ пациентов – он сохранялся.

Аналогичная тенденция выявлена при изучении динамики показателей клинического анализа крови у больных 1-й и 2-й группы.

Установлено, что через 1 месяц лечения у больных 1-й группы, получавших ингарон, нормализация показателей клинического анализа крови наступила у $70,0 \pm 8,3\%$ (у 21 из 30). За этот срок у больных 2-й группы добиться нормализации показателей клинического анализа крови удалось только у $43,3 \pm 9,0\%$ (у 13 из 30) больных ($p < 0,05$).

К концу третьего месяца лечения клинический анализ крови у больных 1-й группы полностью нормализовался, в то время как у больных 2-й группы у 8 ($26,6 \pm 8,0\%$) пациентов в клиническом анализе крови сохранялись те или иные патологические изменения (в основном ускоренное СОЭ в пределах 20-30 мм в час).

Иммунологический дисбаланс выявлен у всех пациентов.

Таблица 2

Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением, $M \pm m$

Table 2

Indicators of cellular and humoral immunity in patients with destructive pulmonary bacteriologically proven tuberculosis, $M \pm m$

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Больные туберкулезом легких, МБТ+ (n=60)
Т-лимфоциты, %	$66,52 \pm 2,12$	$45,16 \pm 1,95^*$
CD3, %	$61,8 \pm 1,5$	$55,06 \pm 2,2^*$
CD4, %	$49,31 \pm 1,12$	$27,60 \pm 2,03^*$
CD8, %	$17,12 \pm 1,43$	$18,08 \pm 1,76$
Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8)	$2,88 \pm 0,14$	$1,52 \pm 0,12^*$
РБТЛ, %	$58,3 \pm 1,0$	$50,4 \pm 1,3^*$
CD16, %	$18,13 \pm 1,13$	$11,28 \pm 2,1$
CD19, %	$14,91 \pm 1,22$	$27,84 \pm 1,98^*$
IgA, г/л	$2,16 \pm 0,21$	$1,49 \pm 0,07^*$
IgG, г/л	$13,83 \pm 0,42$	$9,33 \pm 0,47^*$
IgM, г/л	$1,82 \pm 0,21$	$1,33 \pm 0,09^*$
ЦИК	$0,194 \pm 0,011$	$0,249 \pm 0,012^*$
фагоцитарное число, %	$67,6 \pm 2,3$	$61,3 \pm 2,1$
фагоцитарный индекс	$5,63 \pm 0,56$	$3,62 \pm 0,37^*$

Примечание: * – достоверность различий в сравнении с контрольной группой

Анализ проведенного лечения показал, что ведение больных по стандартной методике без включения в лечебную программу ингарона не вызывает существенной динамики со стороны показателей иммунитета.

При поступлении в стационар число Т-лимфоцитов было достоверно сниженным ($p < 0,001$) по сравнению со здоровыми людьми, и составляло $43,88 \pm 2,13\%$. После лечения во 2

группе больных уровень Т-лимфоцитов достоверно не изменился и был равен $48,48 \pm 2,11\%$. Только у пациентов, получавших ингарон содержание Т-лимфоцитов отличалось от исходных данных, составляя $58,74 \pm 2,24\%$ ($p < 0,001$). В группе больных, получавших дополнительно к базисной терапии ингарон, отмечено достоверное повышение

относительного содержания Т-лимфоцитов на 25%.

Под влиянием иммунокоррекции происходит увеличение содержания CD4 лимфоцитов: до 40,94±3,11% (p<0,001 по сравнению с этим же показателем до лечения). В группе больных, дополнительно получавших ингарон, количество CD4 превышало исходный уровень в 1,7 раза.

Содержание CD8 лимфоцитов достоверно не отличалось от контрольной группы, как до лечения, так и после него.

В отношении иммунорегуляторного индекса более эффективным было лечение с использованием ингарона, зафиксировано повышение в 1,8 раза по сравнению с исходным (p<0,001).

После курса лечения с использованием ингарона отмечено повышение функциональной активности Т-клеточного звена иммунитета, что выражалось в достоверном повышении РБТЛ до 52,3±1,1% (p<0,001). У больных во 2 группе этот показатель не отличался от исходных данных, составляя 47,4±1,1%.

После лечения зафиксированы изменения и в гуморальном иммунитете. Во всех группах достоверно снижается содержание CD19 лимфоцитов по сравнению с исходными данными. У пациентов 1 группы после лечения отмечено уменьшение количества CD19 лимфоцитов в 1,4 раза.

Уровень IgA у больных, дополнительно получавших ингарон, повысился на 14%, но, как и в других группах, достоверно не отличался от исходного. Уровень IgG после лечения не достиг показателей контрольной группы, хотя повышался на 25%. Использование

иммуномодулирующей терапии позволило нормализовать содержание IgM, уровень которого повысился на 15 % и перестал отличаться от показателей контрольной группы.

Под влиянием ингарона в 1-й группе больных наблюдается достоверное снижение содержания ЦИК в 1,3 раза с 0,306±0,016 до 0,236±0,016 (p<0,02). Во 2-й группе этот показатель был равен 0,289±0,014, что на 18% выше, чем при использовании ингарона.

Фагоцитарное число нейтрофилов до лечения составляло 53,3±2,4%, а после лечения достоверно не отличалось от нормальных цифр. После применения ингарона в 1-й группе больных фагоцитарный индекс возрос до 4,51±0,48, достоверно не отличаясь от контрольной группы.

Таким образом, применение ингарона в комбинации с химиотерапией у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением позволяет в на первом месяце лечения добиться практически у всех пациентов купирование клинических проявлений заболевания и исчезновение воспалительных изменений в периферической крови. В то время как применение комбинации основных противотуберкулезных препаратов (изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол) у данного контингента больных позволяет добиться данных положительных результатов только у половины пациентов.

В табл. 3 представлена частота и сроки прекращения выделения МБТ в наблюдаемых группах по микроскопии мокроты.

Таблица 3

Частота и сроки прекращения бактериовыделения у больных в наблюдаемых группах по методу микроскопии мокроты (M±m)

Table 3

The frequency and timing of bacterioexcretion in patients in the observed groups, based on sputum smear microscopy (M±m)

Группа больных		Число больных	Из них: МБТ(+)	Прекращение бактериовыделения (мес.)			МБТ(+) через 3 мес.
				1	2	3	
1-я	Абс.	30	30	22	7	1	-
	%	100	100	73,3±8,1*	23,3±7,7*	3,3±3,3	-
2-я	Абс.	30	30	16	4	-	10
	%	100	100	53,3±9,1*	13,3±6,8*	-	33,3±8,6

Примечание: * - p<0,05 при сравнении между группами.

Как видно из табл. 3 у больных 1-й группы через 3 месяца лечения прекращение

бактериовыделения произошло у всех 30 пациентов. В то время как у больных 2-й группы

прекращение бактериовыделения удалось добиться в 70% случаев ($p < 0,05$). Обращает внимание факт высоких темпов негативации мокроты у больных 1-й группы в период интенсивной фазы лечения в первые 2 месяца, когда прекращение бактериовыделения было достигнуто у 96,6% пациентов, а у больных 2-й группы только в 66,6% случаев ($p < 0,05$).

Частота и сроки прекращения бактериовыделения у больных в наблюдаемых группах по методу посева представлены в табл. 4.

Через 3 месяца лечения абациллирование наступило у больных 1-й группы у 90% пациентов, а у больных 2-й – у 63,3% ($p < 0,05$).

Таблица 4

Частота и сроки прекращения бактериовыделения у больных в наблюдаемых группах по методу посева мокроты (M±m)

Table 4

The frequency and timing of bacterioexcretion in patients in the observed groups, based on the method of sputum culture (M±m)

Группа больных		Число больных	Из них: МБТ(+)	Прекращение бактериовыделения (мес.)			МБТ(+) через 3 мес.
				1	2	3	
1-я	Абс.	30	30	18	7	2	3
	%	100	100	60,0±8,9	23,3±7,7*	6,7±4,6	10,0±5,5*
2-я	Абс.	30	30	14	4	1	11
	%	100	100	46,7±9,1	13,3±6,1*	3,3±3,3	36,7±8,8*

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между группами.

Частота и сроки закрытия каверн в легких у больных в наблюдаемых группах представлены в табл. 5.

Таблица 5

Частота и сроки закрытия каверн в легких у больных в наблюдаемых группах (M±m)

Table 5

The frequency and timing of the closure of cavities in the lungs in patients in the observed groups (M±m)

Группа больных		Число больных	Из них с CV(+)	Закрытия CV (мес.)		CV(+) через 4 мес.
				2	4	
1-я	Абс.	30	30	7	15	8
	%	100	100	23,3±7,7*	50,0±9,1*	26,7±8,0*
2-я	Абс.	30	30	3	11	16
	%	100	100	10,0±5,5*	36,7±8,8*	53,3±9,1*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении между группами.

Как следует из табл. 5 у больных 1-й группы темпы закрытия каверн в легких существенно превышают данный показатель у больных 2-й группы. Так у пациентов 1-й группы через 2 месяца интенсивной фазы лечения каверны в легких закрылись в 23,3% случаев, а к 4 месяцу этот показатель составил 50%. В то время как у больных 2-й группы закрытие каверн в легких, соответственно составляло: 10% и 36,7% ($p < 0,05$).

Таким образом, применение ингарона в комплексной терапии у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением существенно повышает эффективность лечения, не только по показателю прекращения бактериовыделения, но и по показателю закрытия каверн в легких.

Побочные реакции на противотуберкулезные препараты у больных 1-й группы установлены у 6 из 30 (20,0±7,3%), а у больных 2-й – у 5 из 30 (16,6±6,8%) ($p > 0,05$). Все побочные реакции

носили устранимый характер и купировались с применением патогенетических методов лечения.

При оценке эффективности иммуномодулирующей терапии необходимо соблюдать известный принцип клинического приоритета, а не ориентироваться на изменения иммунного статуса, данные которого могут служить лишь дополнительным критерием и отражать динамику воспалительного процесса.

Использование ингарона в лечении больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением достоверно улучшало качество жизни, оцененное по методике, рекомендованной ВОЗ.

После комплексного лечения качество жизни больных в 1-й группе улучшилось по шкалам, характеризующим социальные взаимоотношения и психологическую сферу, отражающим физическое и психическое здоровье. Проводимая терапия привела к достоверному увеличению

параметров сон/отдых, духовность, повседневные дела и снижению параметра зависимость от лекарств и медпомощи.

Выводы

1. Разработанный способ иммуномодулирующей терапии с использованием ингарона является существенным дополнением к общепризнанной терапии деструктивного туберкулеза легких с бактериовыделением с позиций патогенеза.

2. Введение ингарона по предложенной методике у больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением позволяет улучшить показатели иммунной системы.

3. Применение ингарона в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением показало его высокую эффективность в интенсивную фазу химиотерапии и существенно улучшает качество жизни больных.

Заключение

Ингарон в сочетании с противотуберкулезными препаратами может быть рекомендован к широкому применению в комплексном лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом с бактериовыделением.

Литература

1. Васильева И.А., Эргешов А.Э., Самойлова А.Г. и др. Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туб. 2012. № 4. С. 3-8.

2. Карпина Н.Л. Комплексная патогенетическая терапия больных прогрессирующим деструктивным туберкулезом лёгких на этапах хирургического лечения (клинико-экспериментальное исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 208 с.

3. Комиссарова О.Г. Особенности течения процесса и эффективность лечения у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом лёгких при различной интенсивности синдрома системного воспалительного ответа: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 48 с.

4. Лысов А.В., Мордык А.В., Плеханова М.А. и др. Патогенетическая терапия туберкулеза: учебное пособие. Омск, 2006. 224 с.

5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации. Приказ от 21 марта 2003 года № 109. М., 2003. 347 с.

6. Shashidharamurthy R., Hennigar R.A., Fuchs S. et al. Extravasations and emigration of neutrophils to the inflammatory site depend on the interaction of immune-complex with Fcγ receptors and can be effectively blocked by decoy Fc-γ receptors // Blood. 2008. Vol. 111, № 2. P. 894-904.

7. Torchinsky A., Fein A., Toder V. Immunoteratology: I. MHC involvement in the embryo response to teratogens in mice // Am. J. Reprod. Immunol. 1995. Vol. 34, № 5. P. 288-298.

8. Mitnick C.D., Shin S.S., Seung K.J. et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359, № 6. P. 563-574.

9. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva, 2008.

10. World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. WHO report 2009. Geneva, 2009.

11. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008.

References

1. Vasilieva I.A., Ergeshov A.E., Samoiloa A.G. et al. Long-term Results of Application of Standard Chemotherapy Regimens in Patients with Pulmonary Tuberculosis // Tuberculosis. 2012. № 4. Pp. 3-8.

2. Karpin N.L. Complex Pathogenetic Therapy of Patients with Progressive Destructive Pulmonary Tuberculosis at the Stage of Surgical Treatment (clinical and experimental study): Dis. ... Dr. med. Sciences. M., 2007. 208 p.

3. Komissarova O.G. The Course of the Process and Effectiveness of Treatment in Patients with Drug-resistant Pulmonary Tuberculosis of Different Intensities of Systemic Inflammatory Response Syndrome: Author. Dis. ... Dr. med. Sciences. M., 2011. 48 p.

4. Lysov A.V., Mordyk A.V., Plekhanova M.A. et al. Pathogenetic Therapy of Tuberculosis. Tutorial. Omsk, 2006. 224 p.

5. The Russian Federation Ministry of Health. On the Improvement of TB Control Activities in the Russian Federation. Order of 21 March 2003 number 109. M., 2003. 347 p.

6. Shashidharamurthy R., Hennigar R.A., Fuchs S. et al. Extravasations and emigration of neutrophils to the inflammatory site depend on the interaction of immune-complex with Fcγ receptors and can be effectively blocked by decoy Fc-γ receptors // Blood. 2008. Vol. 111, № 2. P. 894-904.

7. Torchinsky A., Fein A., Toder V. Immunoteratology: I. MHC involvement in the embryo response to teratogens in mice // Am. J. Reprod. Immunol. 1995. Vol. 34, № 5. P. 288-298.

8. Mitnick C.D., Shin S.S., Seung K.J. et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359, № 6. P. 563-574.

9. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva, 2008.

10. World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. WHO report 2009. Geneva, 2009.

11. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008.