

## **КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ НА ОСНОВАНИИ ИЗУЧЕНИЯ УРОВНЕЙ ТУБЕРКУЛИНСВЯЗЫВАЮЩИХ МОНОЦИТОВ**

**СЕРЕГИНА В.А., БУДРИЦКИЙ А.М.**

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

---

### **Резюме.**

Туберкулез, согласно оценкам ВОЗ, в настоящее время является угрозой человечеству в глобальном масштабе (ВОЗ, 2010). Поэтому особенно актуально своевременно определить эффективность лечения туберкулеза, так как от этого во многом зависит прогноз и исход заболевания. Критериями клинико-рентгенологического улучшения при лечении туберкулеза легких в настоящее время являются результаты клинических, рентгенологических, лабораторных методов исследования, указывающих на снижение активности туберкулезного процесса. Целью нашего исследования было определение новых критериев оценки эффективности лечения туберкулеза легких на основании определения количества туберкулинсвязывающих моноцитов крови. Уровень туберкулинсвязывающих моноцитов в крови определяли у пациентов с туберкулезом легких с наличием бактериовыделения. Для исследования использовали свежую гепаринизированную кровь пациентов. Количество туберкулинсвязывающих моноцитов определяли методом проточной цитометрии на аппарате Beckman Coulter FC500, используя аргоновый лазер с длинной волны эмиссии 488 нм. Туберкулин конъюгировали с FITC при помощи реагентов лота НИМФИТЦ.5x2 ОДО «НИКП РЕ-САН» (Беларусь). Статистическую обработку полученных результатов проводили на компьютере с помощью пакетов прикладных программ (Статистика-10). Использовали непараметрический анализ (критерий Манна-Уитни, Вилкоксона, Спирмена). Проведен анализ количества туберкулинсвязывающих моноцитов у пациентов с установленным диагнозом туберкулеза легких на основании обнаружения микобактерий туберкулеза в мокроте. Было выявлено, что количество туберкулинсвязывающих моноцитов крови отражает эффективность лечения туберкулеза легких. Повышение его к концу третьего месяца лечения более чем в два раза свидетельствует об эффективности проводимой терапии; у пациентов с наличием множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулеза количество туберкулинсвязывающих моноцитов крови в процессе лечения не меняется; у пациентов, получавших комплексную терапию с применением лекарственного средства циклоферон, выявлено достоверное увеличение количества туберкулинсвязывающих моноцитов раньше на один месяц, чем у пациентов, не принимавших циклоферон, что может свидетельствовать об эффективности лечения туберкулеза легких с использованием циклоферона.

*Ключевые слова: туберкулез, эффективность лечения, туберкулинсвязывающие моноциты.*

### **Abstract.**

According to the World Health Organization assessment tuberculosis at the present time is a threat to humanity on a global scale (WHO, 2010). Therefore, it is especially important to duly assess the effectiveness of treating tuberculosis, for it largely determines the prognosis and the outcome of the disease. Currently the criteria of clinico-roentgenologic improvement while treating pulmonary tuberculosis are the results of clinical, roentgenologic, laboratory examination methods, indicating the decrease in active pulmonary tuberculosis process. The aim of our study was to find out new criteria to assess the effectiveness of the treatment of pulmonary tuberculosis on the basis of determining the number of tuberculin-binding blood monocytes. The level of tuberculin-binding monocytes in the blood was determined in patients suffering from pulmonary tuberculosis with bacterioexcretion. Fresh heparinized blood of the patients was used in this research. The number of tuberculin-binding monocytes was determined with tuberculin, conjugated with FITC using reagents of lot (SIMFITC.5x2, SRE «RESAN», Belarus) by means of flow cytometry method on the Beckman Coulter FC500 apparatus. Argon laser with emission wave length of 488 nm was used. Statistical processing of the results was performed on the computer with the help of software sets (Statistica-10). Nonparametric analysis (Mann-Whitney test, Wilcoxon, Spearman criterion) was

used. The analysis of the number of tuberculin-binding monocytes in patients with the diagnosis of pulmonary tuberculosis being made on the basis of the detection of tuberculosis mycobacteria in the sputum was conducted. It has been found that the effectiveness of treatment of pulmonary tuberculosis depends on the number of tuberculin-binding blood monocytes. Its doubling by the end of the third month of treatment testifies to the effectiveness and relevancy of the conducted therapy; in patients with multiple drug resistance the number of tuberculin-binding blood monocytes during treatment didn't change; in patients receiving complex treatment with the use of cycloferon in tablets significant increase in the number of tuberculin-binding monocytes was determined one month earlier than in patients who did not take cycloferon, which can testify to the effectiveness of treatment for pulmonary tuberculosis with the use of cycloferon.

*Key words: tuberculosis, efficacy of treatment, tuberculin-binding monocytes.*

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в нашей республике остается напряженной, несмотря на стабилизацию показателей заболеваемости в течение последних лет и наметившуюся тенденцию к их улучшению. В то же время имеет место значительное снижение эффективности лечения. Под критериями клинико-рентгенологического, лабораторного улучшения при лечении туберкулеза легких следует понимать совокупность признаков, указывающих на снижение активности туберкулезного процесса в легких, обусловленных клиническими, рентгенологическими, лабораторными и иммунологическими методами исследования [1]. Основные критерии клинического излечения туберкулеза легких можно определить на основании комплексного обследования пациента: отсутствия клинических признаков туберкулезной интоксикации; нормализации показателей периферической крови; исчезновения локальных признаков активного туберкулеза; стойкого прекращения бактериовыделения, которое подтверждено комплексом бактериоскопических и бактериологических методов исследований; улучшения рентгенологической картины, что выражается в частичном рассасывании изменений в легких; полной нормализации биохимических и иммунологических показателей. При установлении клинического излечения недостаточно ориентироваться на какой-либо один признак. Каждый из перечисленных критериев исследуется параллельно и находится в тесной зависимости от других, поэтому только при их совокупности можно сделать вывод о том, что проведенное лечение было эффективным и наступило клиническое излечение [2]. Применение современных критериев эффективности лечения туберкулеза легких является новым подходом к оценке результатов лечения и мо-

жет быть использовано в случаях отсутствия результатов терапии по вышеуказанным показателям [3, 4, 5, 6]. Использование критериев определения эффективности лечения туберкулеза, основанных на определении динамики количества туберкулинсвязывающих моноцитов в крови, может позволить уже на ранних этапах терапии выделить пациентов с высокой вероятностью развития неблагоприятного исхода специфического процесса для своевременной коррекции мероприятий.

Цель исследования – установление новых критериев оценки эффективности лечения туберкулеза легких, основанных на определении количества туберкулинсвязывающих моноцитов крови.

## Методы

Количество туберкулинсвязывающих моноцитов в крови определяли у 53 пациентов с туберкулезом легких, сопровождающимся бактериовыделением. Количество туберкулинсвязывающих моноцитов определяли методом проточной цитометрии на аппарате Beckman Coulter FC500, используя аргонный лазер с длиной волны эмиссии 488 нм. Для исследования использовали свежую гепаринизированную венозную кровь пациентов (24 единицы гепарина на 1 миллилитр цельной венозной крови). Для типирования  $1 \times 10^6$  клеток к 100 мкл гепаринизированной крови добавляли 5 мкл. реагента (моноклональные антитела 2-х компонентной тест-системы «Биоскан – М 1», лот: НИМ 14 – 45.50. CD 14 (R-PE), CD 45 (PE-Cy 5.5) и туберкулин, конъюгированный с FITC при помощи реагентов лота НИМФИТЦ.5x2 ОДО «НИКП РЕСАН» (Беларусь) в соотношении 2:1, перемешивали содержимое в течение 2 - 3 секунд с помощью

встряивателя. Инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре в темноте. После чего добавляли 500 мкл лизирующего раствора и перемешивали содержимое в течение 2-3 секунд. Инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре в темноте. Добавляли 500 мкл буферного раствора и перемешивали содержимое в течение 2-3 секунд. Далее количество туберкулинсвязывающих моноцитов определяли методом проточной цитометрии. Оценивали не менее 20000 клеток. Задействовали каналы и флуоресцентные метки: канал FL1 - флуоресцентная метка туберкулин FITC, канал FL2 - флуоресцентная метка CD14 R-PE. В протоколе устанавливали точечные распределения клеток по осям: FS/SS Ungated (FS/SS), выделяли зону моноцитов, а из зоны моноцитов выделяли туберкулин FITC/CD14 R-PE (FL1/FL2). Расчет уровня туберкулинсвязывающих моноцитов крови проводили по формуле:  $A = B \times C / 100$ , где:

A - уровень туберкулинсвязывающих моноцитов ( $10^9/л$ );

B - абсолютное количество моноцитов ( $10^9/л$ );

C - % туберкулинсвязывающих моноцитов (%).

Полученные результаты записаны в виде:  $Me (25\% - 75\%) \times 10^9/л$ .

Статистическую обработку полученных результатов проводили на компьютере, используя пакеты прикладных программ (Статистика-10). Использовали непараметрический анализ (критерий Манна-Уитни, Вилкоксона, Спирмена).

Определение количества туберкулинсвязывающих моноцитов проводили при поступлении, через один, два и три месяца лечения.

Анализ количества туберкулинсвязывающих моноцитов проведен у 53 пациентов с достоверно доказанным туберкулезом легких на основании обнаружения микобактерий туберкулеза в мокроте. Пациенты с туберкулезом легких были разделены на группы:

– группа городских жителей - 28 человек (52,8%) и группа сельских жителей - 25 человек (47,2%);

– группа пациентов - 13 человек (41,9%), у которых установлена множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) микобактерий туберкулеза, и группа пациентов - 39 человек (58,1%), у которых лекарственная чувствитель-

ность микобактерий туберкулеза сохранена;

– группа пациентов - 28 человек (52,8%), у которых при поступлении был выявлен интоксикационный синдром и группа пациентов - 25 человек (47,2%) без признаков интоксикации;

– пациенты с инфильтративной формой туберкулеза легких – 45 (84,9%) человек и диссеминированной формой туберкулеза легких – 8 (15,1%) человек;

– пациенты - 27 человек (50,9%), у которых диагноз туберкулеза легких подтверждался на основании обнаружения микобактерий туберкулеза (МБТ) методом бактериоскопии – 27 человек (50,9%) или посева на плотные питательные среды – 47 человек (88,7%) и пациенты, у которых методом бактериоскопии – 26 человек (49,1%) или посева на плотные питательные среды – 6 человек (11,3%) микобактерии туберкулеза не обнаружены;

– группа пациентов – 28 человек (59,6%), у которых выявлена в процессе лечения положительная клинико-рентгенологическая и лабораторная динамика и группа пациентов – 19 человек (40,4%) без клинико-рентгенологической и лабораторной динамики.

С целью повышения эффективности лечения туберкулеза легких пациенты были разделены на две группы: пациенты - 21 человек (39,6%), которые получали стандартную противотуберкулезную терапию и циклоферон (600 мг три раза в неделю в течение 3 месяцев) и пациенты - 32 человека (50,4%), которые получали противотуберкулезное лечение по стандартным схемам без циклоферона.

## Результаты

В результате проведенных исследований было установлено, что у пациентов с туберкулезом легких на протяжении трех месяцев лечения имелось достоверное увеличение количества туберкулинсвязывающих моноцитов ( $p=0,04$ ), при этом имело место достоверное увеличение количества туберкулинсвязывающих моноцитов через два и три месяца терапии ( $p=0,02$ ). Количество туберкулинсвязывающих моноцитов при поступлении составило  $0,044 (0,006; 0,149) \times 10^9/л$ , через один месяц лечения -  $0,021 (0,007; 0,192) \times 10^9/л$ , через два месяца -  $0,05 (0,006; 0,191) \times 10^9/л$ , через три месяца -  $0,076 (0,022; 0,216) \times 10^9/л$ . В итоге показатели

увеличились к концу третьего месяца в 1,7 раза (табл. 1).

Увеличение количества туберкулинсвязывающих моноцитов крови у пациентов с туберкулезом легких происходило в результате деградации микобактерий туберкулеза. Образовавшиеся при этом специфические антигены, вероятно, могут стимулировать повышенную экспрессию специфических туберкулинсвязывающих рецепторов на моноцитах, что, по нашему мнению, может быть использовано для контроля эффективности терапии. При анализе уровней туберкулинсвязывающих моноцитов у сельских и городских жителей также выявлены различия в процессе лечения. Достоверное увеличение количества туберкулинсвязывающих моноцитов по сравнению с исходным у сельских жителей выявлено через два месяца лечения ( $p=0,03$ ). Количество туберкулинсвязывающих моноцитов в этой же группе при поступлении составило  $0,042 (0,05; 0,141) \times 10^9/\text{л}$ , через один месяц лечения -  $0,025 (0,009; 0,192) \times 10^9/\text{л}$ , через два месяца -  $0,093 (0,006; 0,245) \times 10^9/\text{л}$ , через три месяца -  $0,053 (0,0085; 0,276) \times 10^9/\text{л}$ . У городских жителей увеличение количества туберкулинсвязывающих моноцитов произошло несколько позже – к концу третьего месяца лечения ( $p=0,04$ ). Количество туберкулинсвязывающих моноцитов у городских пациентов при поступлении составило  $0,083 (0,014; 0,207) \times 10^9/\text{л}$ , через один месяц лечения снизилось до  $0,021 (0,007; 0,200)$

$\times 10^9/\text{л}$ , через два месяца до  $0,009 (0,002; 0,115) \times 10^9/\text{л}$ , через три месяца резко выросло до  $0,122 (0,066; 0,167) \times 10^9/\text{л}$ . При этом исходное количество туберкулинсвязывающих моноцитов у сельских жителей при поступлении было ниже, чем у городских, в 1,9 раза. Увеличение уровня туберкулинсвязывающих моноцитов у сельских жителей к концу третьего месяца произошло на 20,8%, а у городских – на 32%. Однако к концу третьего месяца лечения уровень туберкулинсвязывающих моноцитов у сельских жителей оставался в 2,3 раза ниже, чем у городских (табл. 2).

Анализ количества туберкулинсвязывающих моноцитов у пациентов с МЛУ микобактерий туберкулеза показал, что достоверных изменений количества туберкулинсвязывающих моноцитов на протяжении трех месяцев лечения не произошло ( $p>0,05$ ). Количество туберкулинсвязывающих моноцитов у пациентов с МЛУ микобактерий туберкулеза при поступлении составило  $0,044 (0,004; 0,293) \times 10^9/\text{л}$ , через один месяц лечения -  $0,192 (0,016; 0,385) \times 10^9/\text{л}$ , через два месяца -  $0,041 (0,008; 0,232) \times 10^9/\text{л}$ , через три месяца -  $0,054 (0,006; 0,276) \times 10^9/\text{л}$ . Абсолютное количество туберкулинсвязывающих моноцитов в течение трех месяцев лечения увеличилось незначительно – на 17%. При анализе результатов определения количества туберкулинсвязывающих моноцитов в группе пациентов с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий

Таблица 1 – Количество туберкулинсвязывающих моноцитов в процессе лечения у пациентов с туберкулезом легких ( $n=53$ )

Количество туберкулинсвязывающих моноцитов ( $10^9/\text{л}$ )	Медиана (Me)	25%	75%
При поступлении	0,044	0,006	0,149
Ч/з 1 месяц	0,021	0,007	0,192
Ч/з 2 месяца	0,05	0,006	0,191
Ч/з 3 месяца	0,076	0,022	0,216

Таблица 2 – Количество туберкулинсвязывающих моноцитов в процессе лечения у сельских и городских жителей

Количество туберкулинсвязывающих моноцитов ( $10^9/\text{л}$ )	Сельские жители, $n=28$	Городские жители, $n=25$
При поступлении	0,042 (0,005;0,140)	0,083 (0,014;0,207)
Ч/з 1 месяц	0,025 (0,009;0,192)	0,021 (0,007;0,200)
Ч/з 2 месяца	0,093 (0,006;0,245)	0,009 (0,002;0,115)
Ч/з 3 месяца	0,053 (0,008;0,276)	0,122 (0,066;0,167)



туберкулеза было выявлено достоверное увеличение определяемых показателей через один и три месяца лечения ( $p=0,03$ ), через два и три месяца лечения ( $p=0,02$ ). Количество туберкулинсвязывающих моноцитов у пациентов этой группы при поступлении составило  $0,053 (0,007; 0,149) \times 10^9/\text{л}$ , через один месяц лечения -  $0,021 (0,006; 0,141) \times 10^9/\text{л}$ , через два месяца -  $0,050 (0,005; 0,180) \times 10^9/\text{л}$ , через три месяца -  $0,089 (0,031; 0,216) \times 10^9/\text{л}$ . Количество туберкулинсвязывающих моноцитов к третьему месяцу по сравнению с началом лечения выросло на 40,5%. Следует отметить, что исходное количество туберкулинсвязывающих моноцитов в группе пациентов с сохраненной лекарственной чувствительностью было несколько выше их количества у пациентов с наличием МЛУ микобактерий туберкулеза. Достоверных различий количества туберкулинсвязывающих моноцитов крови у пациентов с МЛУ микобактерий туберкулеза в процессе лечения не было выявлено, что, вероятно, связано с отсутствием под воздействием противотуберкулезных лекарственных средств деградации микобактерий туберкулеза и последующей повышенной экспрессии специфических туберкулинсвязывающих рецепторов на моноцитах. Это может быть использовано как дополнительный критерий наличия МЛУ микобактерий туберкулеза (табл. 3).

При анализе результатов определения количества туберкулинсвязывающих моноцитов в крови при различном клиническом течении туберкулеза легких было выявлено, что у пациентов с наличием интоксикационного синдрома при поступлении наблюдалось достоверное увеличение количества туберкулинсвязывающих моноцитов спустя три месяца лечения ( $p=0,04$ ), а также между вторым и третьими месяцами терапии ( $p=0,02$ ). Количество туберкулинсвязывающих моноцитов у пациентов с наличием интоксикационного синдрома при поступлении составило  $0,034 (0,008; 0,152) \times 10^9/\text{л}$ , через один месяц лечения -  $0,021 (0,014; 0,193) \times 10^9/\text{л}$ , через два месяца -  $0,073 (0,005; 0,261) \times 10^9/\text{л}$ , через три месяца -  $0,124 (0,057; 0,185) \times 10^9/\text{л}$ . Несмотря на то, что в группе пациентов с наличием интоксикационного синдрома спустя один месяц лечения было выявлено снижение количества туберкулинсвязывающих моноцитов, в последующие второй и третий месяцы лечения произошло его значительное увеличение (в 3,3 раза). У пациентов, не имеющих интоксикационного синдрома при поступлении, достоверных различий количества туберкулинсвязывающих моноцитов в процессе лечения не выявлено ( $p>0,05$ ). Количество туберкулинсвязывающих моноцитов у пациентов этой группы при поступлении составило  $0,066 (0,006; 0,032) \times 10^9/\text{л}$ , через один

Таблица 3 – Количество туберкулинсвязывающих моноцитов в процессе лечения у пациентов с МЛУ микобактерий туберкулеза (МЛУ+) и без МЛУ микобактерий туберкулеза (МЛУ-)

Количество туберкулинсвязывающих моноцитов ( $10^9/\text{л}$ )	МЛУ (+), n=39	МЛУ (-), n=13
При поступлении	0,044 (0,004; 0,293)	0,053 (0,007; 0,149)
Ч/з 1 месяц	0,192(0,016;0,385)	0,021 (0,006; 0,141)
Ч/з 2 месяца	0,041(0,008;0,232)	0,050 (0,005; 0,180)
Ч/з 3 месяца	0,054(0,006;0,276)	0,089 (0,031; 0,216)

Таблица 4 – Количество туберкулинсвязывающих моноцитов у пациентов при поступлении с наличием интоксикационного синдрома (+) и без интоксикационного синдрома (-)

Количество туберкулинсвязывающих моноцитов ( $10^9/\text{л}$ )	Интоксикационный синдром (+), n=28	Интоксикационный синдром (-), n=25
При поступлении	0,034 (0,008; 0,152)	0,066 (0,006; 0,151)
Ч/з 1 месяц	0,021 (0,014; 0,193)	0,025 (0,006; 0,201)
Ч/з 2 месяца	0,073 (0,005; 0,261)	0,049 (0,064; 0,180)
Ч/з 3 месяца	0,124 (0,057; 0,185)	0,051 (0,012; 0,247)

месяц лечения -  $0,025 (0,006; 0,201) \times 10^9/\text{л}$ , через два месяца -  $0,049 (0,064; 0,180) \times 10^9/\text{л}$ , через три месяца -  $0,051 (0,012; 0,247) \times 10^9/\text{л}$ . Спустя один месяц лечения у этих пациентов также было выявлено снижение количества туберкулинсвязывающих моноцитов, однако к концу третьего месяца лечения показатели восстановились до исходного (табл. 4).

При анализе результатов определения количества туберкулинсвязывающих моноцитов у пациентов с инфильтративной формой туберкулеза было выявлено достоверное увеличение их через два и три месяца лечения ( $p=0,04$ ), чему предшествовало снижение этих показателей спустя один месяц терапии. Количество туберкулинсвязывающих моноцитов у этой группы пациентов при поступлении составило  $0,054 (0,007; 0,151) \times 10^9/\text{л}$ , через один месяц лечения -  $0,021 (0,009; 0,162) \times 10^9/\text{л}$ , через два месяца -  $0,051 (0,008; 0,201) \times 10^9/\text{л}$ , через три месяца -  $0,121 (0,051; 0,247) \times 10^9/\text{л}$ . У пациентов с диссеминированным туберкулезом достоверных различий в количестве туберкулинсвязывающих моноцитов в процессе лечения выявлено не было ( $p>0,05$ ). Количество туберкулинсвязывающих моноцитов в этой группе пациентов при поступлении составило  $0,015 (0,004; 0,245) \times 10^9/\text{л}$ , через один месяц лечения -  $0,031 (0,008; 0,385) \times 10^9/\text{л}$ , через два месяца -  $0,006 (0,005; 0,115) \times 10^9/\text{л}$ , через три месяца -  $0,012 (0,006; 0,037) \times 10^9/\text{л}$ . (табл. 5).

При определении количества туберкулинсвязывающих моноцитов у пациентов, у которых микобактерии туберкулеза методом бактериоскопии не были выявлены, установлено, что достоверных изменений количества туберкулинсвязывающих моноцитов в процессе лечения не произошло ( $p>0,05$ ). В процессе наблюдения в этой группе пациентов количество туберкулинсвязывающих моноцитов колебалось от  $0,083 (0,014; 0,208) \times 10^9/\text{л}$  при по-

ступлении, до  $0,033 (0,009; 0,216) \times 10^9/\text{л}$  через один месяц лечения,  $0,051 (0,009; 0,180) \times 10^9/\text{л}$  через два месяца лечения и  $0,123 (0,024; 0,248) \times 10^9/\text{л}$  через три месяца лечения. При определении количества туберкулинсвязывающих моноцитов у пациентов, у которых обнаружены микобактерии туберкулеза при бактериоскопическом исследовании, определялось достоверное увеличение показателя в процессе лечения: при поступлении и через три месяца лечения ( $p=0,004$ ); через два и три месяца лечения ( $p=0,009$ ). Количество туберкулинсвязывающих моноцитов в этой группе пациентов при поступлении составило  $0,017 (0,004; 0,140) \times 10^9/\text{л}$ , через один месяц лечения -  $0,021 (0,008; 0,121) \times 10^9/\text{л}$ , через два месяца -  $0,035 (0,005; 0,246) \times 10^9/\text{л}$ , через три месяца -  $0,057 (0,012; 0,184) \times 10^9/\text{л}$ . В обеих группах к концу третьего месяца лечения отмечено увеличение уровней туберкулинсвязывающих моноцитов. В группе пациентов с отрицательной бактериоскопией увеличение произошло в 1,5 раза, а в группе пациентов с положительной бактериоскопией - в 3,3 раза. Количество туберкулинсвязывающих моноцитов у пациентов с положительной бактериоскопией при поступлении составило  $0,017 (0,004; 0,140) \times 10^9/\text{л}$ , через один месяц лечения -  $0,021 (0,008; 0,121) \times 10^9/\text{л}$ , через два месяца -  $0,035 (0,005; 0,246) \times 10^9/\text{л}$ , через три месяца -  $0,057 (0,012; 0,184) \times 10^9/\text{л}$ . В этой группе пациентов произошло постепенное нарастание количества туберкулинсвязывающих моноцитов в течение трех месяцев лечения. В группе пациентов, при бактериологических посевах у которых из мокроты определялся рост колоний МБТ, было установлено достоверное увеличение количества туберкулинсвязывающих моноцитов при поступлении и через три месяца лечения ( $p=0,04$ ), а также через два и три месяца терапии ( $p=0,02$ ). Количество туберкулинсвязывающих моноцитов

Таблица 5 – Количество туберкулинсвязывающих моноцитов в процессе лечения у пациентов в зависимости от клинической формы туберкулеза легких

Количество туберкулинсвязывающих моноцитов ( $10^9/\text{л}$ )	Инфильтративная форма туберкулеза, n=45	Диссеминированная форма туберкулеза, n=8
При поступлении	0,054 (0,007; 0,151)	0,015 (0,004; 0,245)
Ч/з 1 месяц	0,021 (0,009; 0,162)	0,031 (0,008; 0,385)
Ч/з 2 месяца	0,051 (0,008; 0,201)	0,006 (0,005; 0,115)
Ч/з 3 месяца	0,121 (0,051; 0,247)	0,012 (0,006; 0,037)

в этой группе пациентов при поступлении составило  $0,043 (0,006; 0,147) \times 10^9/\text{л}$ , через один месяц лечения -  $0,027 (0,011; 0,208) \times 10^9/\text{л}$ , через два месяца -  $0,049 (0,006; 0,202) \times 10^9/\text{л}$ , через три месяца -  $0,076 (0,022; 0,216) \times 10^9/\text{л}$ . У пациентов, у которых при бактериологических посевах из мокроты не был получен рост колоний МБТ, достоверных различий количества туберкулинсвязывающих моноцитов в процессе лечения выявлено не было, однако имелась тенденция к их увеличению. Количество туберкулинсвязывающих моноцитов у этих пациентов при поступлении составило  $0,079 (0,159; 0,029) \times 10^9/\text{л}$ , через один месяц лечения -  $0,033 (0,032; 0,007) \times 10^9/\text{л}$ , через два месяца -  $0,097 (0,150; 0,023) \times 10^9/\text{л}$ . В обеих группах спустя один месяц лечения выявлено снижение количества туберкулинсвязывающих моноцитов и их рост в последующие месяцы терапии. В группе пациентов с положительными бактериологическими посевами увеличение количества туберкулинсвязывающих моноцитов через три месяца лечения произошло в 1,9 раза, а при отсутствии роста – в 1,2 раза.

При анализе количества туберкулинсвязывающих моноцитов в группе пациентов, у которых выявлена положительная клини-

ко-рентгенологическая, лабораторная динамика, определялись достоверные изменения определяемых показателей через один и три месяца лечения ( $p=0,04$ ), а так же через два и три месяца лечения ( $p=0,03$ ). Количество туберкулинсвязывающих моноцитов у этих пациентов составило при поступлении  $0,023 (0,006; 0,153) \times 10^9/\text{л}$ , через один месяц лечения -  $0,019 (0,006; 0,0128) \times 10^9/\text{л}$ , через два месяца -  $0,023 (0,005; 0,150) \times 10^9/\text{л}$ , через три месяца -  $0,056 (0,024; 0,184) \times 10^9/\text{л}$ . На смену имевшему место снижению количества туберкулинсвязывающих моноцитов через два месяца лечения произошел их рост через три месяца лечения. В группе пациентов, у которых не наблюдалось клинико-рентгенологического, лабораторного улучшения, достоверных различий в количестве туберкулинсвязывающих моноцитов не выявлено ( $p>0,05$ ). В этой группе количество туберкулинсвязывающих моноцитов составило при поступлении  $0,07 (0,076; 0,294) \times 10^9/\text{л}$ , через один месяц лечения -  $0,076 (0,70; 0,317) \times 10^9/\text{л}$ , через два месяца -  $0,12 (0,261; 0,232) \times 10^9/\text{л}$ , через три месяца -  $0,11 (0,457; 0,306) \times 10^9/\text{л}$  (табл. 6).

Как показал анализ, у пациентов, получавших в комплексном лечении туберкулеза легких циклоферон, выявлено достоверное

Таблица 6 – Количество туберкулинсвязывающих моноцитов у пациентов с туберкулезом легких в зависимости от клинико-рентгенологической и лабораторной динамики в процессе лечения

Количество туберкулинсвязывающих моноцитов ( $10^9/\text{л}$ )	С клинико-рентгенологическим, лабораторным улучшением, n=28	Отсутствие клинико-рентгенологического, лабораторного улучшения, n=19
При поступлении	0,023 (0,006; 0,15)	0,07 (0,056; 0,294)
Ч/з 1 месяц	0,019 (0,006; 0,0128)	0,076 (0,007; 0,317)
Ч/з 2 месяца	0,023 (0,005; 0,150)	0,12 (0,009; 0,232)
Ч/з 3 месяца	0,056 (0,024; 0,184)	0,11 (0,12; 0,306)

Таблица 7 – Количество туберкулинсвязывающих моноцитов в процессе лечения у пациентов, которые в комплексном лечении использовали и не использовали циклоферон

Количество туберкулинсвязывающих моноцитов ( $10^9/\text{л}$ )	Комплексная противотуберкулезная терапия с циклофероном, n=21	Стандартная противотуберкулезная терапия без циклоферона, n=32
При поступлении	0,021 (0,006; 0,0074)	0,102 (0,005; 0,210)
Ч/з 1 месяц	0,015 (0,007; 0,033)	0,076 (0,015; 0,244)
Ч/з 2 месяца	0,093 (0,084; 0,245)	0,009 (0,006; 0,146)
Ч/з 3 месяца	0,055 (0,006; 0,149)	0,095 (0,024; 0,306)

увеличение количества туберкулинсвязывающих моноцитов в процессе лечения через два и три месяца терапии ( $p=0,04$ ;  $p=0,03$ ). Количество туберкулинсвязывающих моноцитов у этих пациентов при поступлении составило  $0,021 (0,006; 0,0074) \times 10^9/\text{л}$ , через один месяц лечения -  $0,015 (0,007; 0,033) \times 10^9/\text{л}$ , через два месяца -  $0,093 (0,084; 0,245) \times 10^9/\text{л}$ , через три месяца -  $0,055 (0,006; 0,149) \times 10^9/\text{л}$ . У пациентов, которые получали в комплексном лечении только противотуберкулезные препараты, достоверное увеличение количества туберкулинсвязывающих моноцитов выявлено в более поздние сроки – к концу третьего месяца лечения ( $p=0,04$ ). Количество туберкулинсвязывающих моноцитов у этих пациентов составило при поступлении  $0,102(0,005; 0,210) \times 10^9/\text{л}$ , через один месяц лечения -  $0,076 (0,015; 0,244) \times 10^9/\text{л}$ , через два месяца -  $0,009 (0,006; 0,146) \times 10^9/\text{л}$  через три месяца -  $0,095 (0,024; 0,306) \times 10^9/\text{л}$  (табл. 7).

### Заключение

1. Положительная клинико-рентгенологическая и лабораторная динамика лечения туберкулеза легких сопровождается двукратным увеличением количества туберкулинсвязывающих моноцитов крови, что может свидетельствовать об эффективности и адекватности проводимой терапии.

2. У пациентов с наличием множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза количество туберкулинсвязывающих моноцитов крови в процессе лечения достоверно не меняется.

3. В группе пациентов, которые в комплексной терапии получали лекарственное

средство циклоферон, выявлено достоверное увеличение количества туберкулинсвязывающих моноцитов в более ранние сроки, чем у пациентов, которые получали терапию без циклоферона, что может свидетельствовать об эффективности использования циклоферона в лечении туберкулеза легких.

### Литература

1. Клинико-лабораторные сопоставления в оценке прогноза лечения больных инфильтративным туберкулезом легких / О. Т. Титаренко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 5. – С. 31-34.
2. Эффективность лечения больных туберкулезом органов дыхания // М. В. Павлова [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 39-44.
3. Диагностические возможности современных иммунологических тестов при определении активности туберкулезной инфекции у детей / А. А. Старшинова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 8. – С.40-43.
4. Функциональная активность нейтрофилов при туберкулезе легких / Т. Е. Кисина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 221.
5. Level IL 2, IL1b and IL8 in patients with respiratory tuberculosis / L. A. Skvortsova [et al.] // International Union against Tuberculosis and Lung Diseases (IUATLD) : 3-rd Congress of European Region ; 14-th National Congress on Lung Diseases. – М., 2004. – P. 107.
6. Контроль химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с помощью пробы, определяющей бактериостатическую активность крови / О. А. Маничева [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 5. – С. 14-17.

Поступила 27.06.2014 г.

Принята в печать 05.12.2014 г.

### Сведения об авторах:

Серегина В.А. – старший преподаватель 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. E-mail: valentina-seregina@mail.ru – Серегина Валентина Александровна.