

Перспективы иммунотерапии в комплексном лечении инфильтративного туберкулеза легких

¹Мезенцева М. В., ²Стаханов В. А., ³Захарова М. В., ¹Зотова И. Ф., ¹Шаповал И. М., ¹Трегубова М. И., ¹Руссу Л. И.

¹ФГБУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздравсоцразвития России

²Кафедра фтизиатрии ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова Росздравсоцразвития России,

³ПТКД № 4, Москва

Prospects of Immunotherapy in the Complex Treatment of the Infiltrative Pulmonary Tuberculosis

¹Mezentseva M. V., ²Stakhanov V. A., ³Zakharova M. V., ¹Zotova I. F., ¹Shapoval I. M., ¹Tregubova M. I.,
¹Russu L. I.

¹Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology

²Pirogov Russian State Medical University

³Tuberculosis Clinical Dispensary No. 4, Moscow

Анализ данных литературы и собственных исследований говорит в пользу включения иммуномодулирующих препаратов в стандартный режим химиотерапии при впервые выявленном инфильтративном туберкулезе легких. Влияние комбинированной противотуберкулезной химиотерапии и индивидуальные особенности иммунной системы больных необходимо принимать во внимание для персонализированной профилактики и коррекции нарушений иммунитета при туберкулезе легких. Иммуномодуляторы, не обладая прямым антимикробным действием, усиливают антимикробный эффект многих противотуберкулезных препаратов, способствуют улучшению переносимости специфической химиотерапии, снижают риск развития побочных эффектов химиотерапии. При этом значительно улучшается клиническое состояние больных, положительная динамика наступает в более короткие сроки, быстрее ликвидируются симптомы интоксикации и элиминирует возбудитель, ускоряются процессы рассасывания инфильтратов в легочной ткани и закрытия полостей распада.

Ключевые слова: впервые выявленный инфильтративный туберкулез легких, иммунитет, иммунотерапия, цитокины, интерлейкины, интерферон.

Библиографическое описание: Мезенцева М.В., Стаханов В.А., Захарова М.В. с соавт. Перспективы иммунотерапии в комплексном лечении инфильтративного туберкулеза легких // Биопрепараты. – 2011. – № 2. – С. 20–25.

Chemotherapy is the basic method of tuberculosis patients treatment, but thereat tuberculosis curing success depends on patient immune status too. Tuberculosis immunopathological status is the indication for use of immunocorrective preparations, which may increase tuberculosis services efficacy by leveling delection of current immunity changes. Analysis of scientific literature and own investigation data bespeaks immunomodulators including into chemotherapy standard regimen of newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis. Influence of combination chemotherapy of tuberculosis and personality traits of patients immune system have to be taken into account for individualized prevention and correction of dysimmunity at pulmonary tuberculosis. Most recent investigations show that immunomodulators don't have direct antimicrobial action but increase antimicrobial effect of a lot of antituberculous preparations, promote the improvement of specific chemotherapy acceptability and decrease chemotherapy adverse effects development. At that, patients clinical state significantly increases, improvement arrives in a shorter time, intoxication symptoms and causative agent are eliminated faster, processes of pulmonary tissue infiltration resorption and caverns closing are accelerated. Advantages of immunomodulators use in pulmonary tuberculosis combination therapy are incontestable.

Keywords: newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis, immunity, immunotherapy, immunomodulator, cytokine, interleukin, interferon.

Bibliographic description: Mezentseva M.V., Stakhanov V.A., Zaharova M.V. et al. Immunotherapy perspectives in combination therapy of infiltrative pulmonary tuberculosis // Biopreparats (Biopharmaceuticals). – 2011. – № 2. – P. 20–25.

Для корреспонденции:

Мезенцева М.В. – заведующий лабораторией микробиологии латентных инфекций ФГБУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздравсоцразвития РФ
 Адрес: ФГБУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздравсоцразвития РФ,
 123098 г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18, marmez@mail.ru
 Статья поступила 05.05.2011 г., принята к печати 26.05.11 г.

Химиотерапия – основной способ лечения больных туберкулезом, но при этом успех лечения туберкулеза зависит и от состояния иммунитета [2, 5, 10, 12, 17, 27, 39]. Врожденный иммунодефицит у больных туберкулезом встречается крайне редко, зато чрезвычайно часто (до 80–90%) обнаруживается вторичная иммунная недостаточность, которая в начале заболевания является одним из факторов его развития, а затем – углубляется вследствие болезни [16, 18, 32].

Поэтому целью настоящей исследования является изучение перспектив иммунотерапии в комплексном лечении инфильтративного туберкулеза легких.

Размножение в организме микобактерий туберкулеза, поступление в биологические жидкости и ткани их антигенов, высвобождение компонентов поврежденных клеток хозяина, метаболитов, биологически активных веществ – непосредственно или опосредованно оказывают повреждающее влияние на иммунокомпетентные клетки больного. Чаще всего это приводит к подавлению клеточного иммунного ответа, имеющего при туберкулезе более существенное значение в борьбе с возбудителем, чем гуморальный ответ. Роль гуморального иммунитета при туберкулезе не столь существенна. Так, у ряда больных антитела к *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) не выявляются, но иногда можно наблюдать и высокие титры антител. На экспериментальных моделях показано, что роль антител в патогенезе туберкулеза не является определяющей для исхода заболевания [4, 37].

Течение и исход туберкулезной инфекции определяют следующие факторы: состояние системы иммунитета пациента, биологические свойства инфицирующего микробного штамма МБТ (генотип, спектр лекарственной чувствительности или резистентности) и влияние комбинированной противотуберкулезной химиотерапии, необходимо принимать во внимание для разработки методологии персонализированной профилактики и коррекции нарушений иммунитета при туберкулезе легких [9, 11, 13, 20, 23, 24, 27, 39, 40].

Имунопатологическое состояние при туберкулезе является показанием к назначению иммунокорригирующих препаратов для повышения эффективности противотуберкулезной терапии [1, 2, 5, 8, 10, 40, 44, 51, 52, 57]. В табл. 1 приведен перечень иммуномодулирующих препаратов, применяемых в России в комплексном лечении туберкулеза легких.

Важную роль в иммунопатогенезе туберкулеза играют интерфероны. У большинства больных активным туберкулезом выявляются дефекты антигенспецифического Т-клеточного ответа, проявляющегося в угнетении пролиферации периферических Т-лимфоцитов и продукции ИЛ-2 и ИФН- γ [37, 44].

Известно об эффективном применении препаратов рекомбинантных интерферонов в лечении туберкулеза [5, 7, 14, 38, 43, 44, 47, 50, 58]. Их использо-

вание приводит к развитию положительной динамики в более короткие сроки. Значительно улучшается состояние больных, быстрее ликвидируются симптомы интоксикации, в более ранние сроки происходит элиминация возбудителя, ускоряются процессы рассасывания инфильтратов в легочной ткани и закрытия полостей распада. Эти положительные эффекты интерферонотерапии приводят к уменьшению сроков пребывания больных в стационаре и уменьшению остаточных явлений.

К сожалению, препараты интерферонов не лишены побочных эффектов, которые ограничивают их применение. Это побудило фармакологов и клиницистов к поиску новых лекарственных средств имеющих все положительные эффекты интерферонов, но лишенных побочных эффектов. Такими препаратами стали индукторы интерферона, которые стимулируют выработку ИФН и способствуют поддержанию его защитных концентраций в течение 2–3 недель. При этом индукторы интерферонов обладают следующими преимуществами перед рекомбинантными ИФН: они не проявляют антигенности, не вызывают гиперинтерферонемии, стимулируют неспецифическую цитотоксичность иммуноцитов, при однократном введении обеспечивают длительную циркуляцию ИФН на терапевтическом уровне, сочетаются с ИФН, антибиотиками, их комбинированное введение с другими препаратами часто приводит к синергическому эффекту, вызывая синтез всех трех классов ИФН [6].

В России создан ряд уникальных иммуномодуляторов нового поколения, эффективность включения которых в комплексное лечение больных туберкулезом была доказана исследованиями, выполненными в ведущих клиниках России: тилорон (амиксин), циклоферон, неовир, полиоксидоний, ликопид, деринат, глутоксим, имунофан, миелопид и др. (см. табл. 1) [2, 8, 15, 21, 22, 25, 31, 33–35, 42].

При назначении данных препаратов наблюдается подтвержденная лабораторными показателями нормализация состояния интерферонового статуса в организме больного туберкулезом, что приводит к повышению эффективности лечения. Однако, например, тилорон (амиксин) в большей степени вызывает продукцию интерферонов в клетках эпителия кишечника и гепатоцитах. А циклоферон быстро выводится из организма, максимальная его терапевтическая концентрация в крови достигается через 2–3 ч после применения *per os*, а через 24 ч обнаруживаются лишь следовые концентрации препарата, не оказывающие терапевтического действия [22].

Для эффективного лечения больных туберкулезом легких необходимы препараты, вызывающие синтез интерферонов в клеточных элементах иммунной системы в очаге инфекции. Существуют единичные сообщения [34] об эффективном применении неови-

ра в схемах лечения таких больных. После внутримышечного введения этого препарата максимальная концентрация его достигается через 30 мин, вслед за этим в плазме начинают нарастать титры сывороточного интерферона. Пик активности интерферонов наблюдается через несколько часов и сохраняется на протяжении 16–20 ч, после чего их уровень постепенно снижается и возвращается к исходным значениям через 46–48 ч. По этим параметрам неовир превосходит некоторые другие индукторы интерферона – тилорон (амиксин), ридостин, циклоферон.

Проведены исследования по применению препарата глутоксим в комплексной химиотерапии туберкулеза. Показано снижение под действием глутокси-ма весовых индексов и высеваемости МБТ на 37,5% по сравнению с аналогичными показателями в группе, где лечение осуществлялось одними противотуберкулезными препаратами [25]. Глутоксим – гексапептид со стабилизированной дисульфидной связью, является представителем нового класса лекарственных веществ – тиопозитинов, обладающих эффектами системных цитопротекторов, иммуномодуляторов и гемопоэтических факторов. Глутоксим уменьшает выраженность экссудативного компонента и распространенность воспалительного процесса, регулирует экспрессию таких иммунологически значимых генов, как гены α-цепи ИЛ-2, ФНО-α, ИФН-α и ИФН-γ, осуществляет позитивную модификацию биологического ответа клеток при всех состояниях, когда целесообразна регулируемая активация продукции цитокинов, процессов пролиферации, дифференцировки и механизмов апоптоза.

Нашел применение в практике способ терапии с применением иммуномодулирующего препарата ликолипид для повышения эффективности лечения больных различными формами туберкулеза легких, в том числе – впервые выявленных и ранее леченных больных остро прогрессирующими формами с обширным поражением и разрушением легочной ткани [1, 33]. Ликолипид – синтетический аналог компонента клеточной стенки бактерий, обладающий выраженными иммуномодулирующими свойствами.

Главной точкой приложения его действия является моноцитарно-макрофагальная система. Ликолипид, являясь препаратом патогенетической терапии, стимулирует противoinфекционную защиту макроорганизма через активацию фагоцитарной системы, что, в свою очередь, воздействует на Т- и В-звенья иммунитета, вызывая их активацию. Активация клеток фагоцитарной системы приводит к стимуляции синтеза цитокинов, которые повышают цитотоксическую активность макрофагов, естественных киллеров и Т-лимфоцитов.

Иммуномодулирующий препарат полиоксидоний влияет на функциональную активность макрофагов и может применяться как базовый препарат при иммунологическом сопровождении фтизиатрических больных. В качестве адьюванта он используется в убитой вакцине против туберкулеза, содержащей антигены клеточных стенок туберкулезных микобактерий. Новые адьюванты – полиэлектролиты (ПЭ), были разработаны В.А. Кабановым, Р.В. Петровым и Р.М. Хаитовым [12, 30]. Важным свойством комплексов антигенов с ПЭ оказалось резкое повышение иммуногенной активности слабого антигена в результате соединения с ними и, в частности, с полиоксидонием. Иммуностимулирующий и пролонгирующий носитель полиоксидоний разрешен для применения в качестве носителя для антигенов в структуре конъюгированных вакцин, представляющих собой ковалентные конъюгаты "антиген – полимер".

Рядом авторов [41, 44, 46, 53, 54] установлено, что течение инфильтративного туберкулеза легких вне зависимости от лекарственной чувствительности/резистентности возбудителя инфекции сопровождается угнетением реакции спонтанной лимфо-пролиферации. Уровень стимулированной продукции ИЛ-2 при лекарственно-чувствительном варианте туберкулеза выше, а резерв ИЛ-2-секретирующей реактивности лимфоцитов крови, напротив, ниже, чем при лекарственно-устойчивом туберкулезе легких. Обнаружено также, что уровень лимфо-пролиферативного ответа при действии рекомбинантного ИЛ-2 не зависит от варианта туберкулезного про-

Таблица 1. Иммуномодулирующие препараты, применяемые в России при туберкулезе легких

Иммуномодулирующие препараты	Лекарственные формы
α-интерферон	рекомбинантный ИФН-α2b лейкинферон
γ-интерферон	ингарон
Интерлейкин	ронколейкин
Индукторы ИФН	амиксин циклоферон неовир
Химиопрепараты – иммуномодуляторы	полиоксидоний, глутоксим, ликолипид, миелопид, имунофан, бестим, витапринол, деринат, декарис, диуцифон, левамизол, рибомунил
Препараты вилочковой железы	тималин, тактивин, тимпентин
Другие препараты разных групп	туберкулин вакцина БЦЖ лидаза пирогенал витамины (аскорбиновая кислота, рутин, В1, поливитамины)

Таблица 2. Показатели клинической эффективности препарата «Неовир» у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких

Параметры клинической эффективности терапии	Стандартный режим химиотерапии	Химиотерапия, включающая неовир
Ликвидации симптомов интоксикации через 1 мес.	62% больных	84% больных
Ликвидации симптомов интоксикации у всех больных	Через 3 мес.	Через 2 мес.
Исчезновения респираторного симптома через 1 мес.	43% больных	86% больных
Полная нормализация показателей гемограммы на 80 день	78% больных	100% больных
Ликвидация бактериовыделения через 1 мес.	35% больных	68% больных
Ликвидация бактериовыделения через 3 мес.	76% больных	100% больных
Полная ликвидация бактериовыделения у всех больных	Через 4 мес.	Через 2 мес.
Рассасывание инфильтрации в легочной ткани через 2 мес.	15% больных	28% больных
Объем инфильтрата через 2 мес. ($p = 0,026$ – различия между группами достоверны)	$14,1 \pm 3,3 \text{ см}^2$	$10,9 \pm 3,2 \text{ см}^2$
Закрытие деструкции через 2 мес.	53% больных	71% больных

цесса, в то время как стимуляция продукции эндогенного ИЛ-2 лимфоцитами крови достигается только при лекарственно-устойчивом его варианте. Таким образом, применение иммуномодулирующих препаратов на основе рекомбинантного ИЛ-2, скорее всего, будет целесообразным у больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулезной инфекции; при лекарственно-чувствительном варианте туберкулезной инфекции вполне можно использовать иммунокорректоры с «широким» спектром действия [26, 45, 49, 56].

Рекомбинантный ИЛ-2 – препарат ронколейкин – может рассматриваться как альтернатива традиционным методам лечения (индукторы интерферона, препараты человеческих, в том числе рекомбинантных, интерферонов). При инфекционных заболеваниях различной этиологии в зависимости от биологии патогена (вирусные, бактериальные с внутриклеточной локализацией, паразитарные) и особенностей патогенеза инфекционного процесса можно ожидать разных по клинической значимости эффектов ронколейкина: сокращение сроков полной санации организма, уменьшение в несколько раз частоты возникновения отдаленных рецидивов, связанных с сохранением возбудителя в условиях *in vivo*, сокращение сроков купирования воспалительных явлений в первичных очагах инфекции, восстановление баланса цитокиновой регуляции, увеличение функциональной активности клеточного звена иммунитета, предотвращение развития или компенсация уже развившейся вторичной иммунной недостаточности. Все эти позитивные эффекты иммунозаместительной терапии рекомбинантным человеческим ИЛ-2, которые кардинально изменяют течение и исход инфекционных заболеваний, являются основанием для рекомендации как можно более раннего включения иммунотерапии ронколейкином в схемы комплексного лечения инфекционных больных [19].

Нами проведено изучение эффективности препарата неовир (индуктор ИФН) при включении его в комплексную терапию больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. При исследовании чувствительности к индукторам интерферона биологическим методом [9] выявлено, что наибольшее число из обследованных нами 65 больных (62%) были чувствительны к неовиру. Отмечено, что в условиях терапии с неовиром достоверно повышается клиническая эффективность лечения по сравнению со стандартным режимом химиотерапии (табл. 2).

Клиническая эффективность неовира проявлялась в уменьшении на 1–2 мес. сроков проявления симптомов интоксикации, респираторных жалоб и ликвидации бактериовыделения ($p \leq 0,005$), уменьшении объема инфильтрата в легочной ткани к 3 мес. лечения ($p \leq 0,005$) и ускорении закрытия очагов деструкции легочной ткани. Иммуномодулирующий эффект препарата неовир проявлялся в нормализации у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких уровня спонтанно продуцируемого ИФН (показателя развития аутоиммунных реакций) и способности к синтезу ИФН- α (у 22% больных). При этом экспрессия генов ИЛ-6 и ИЛ-12 регистрировалась на уровне здоровых лиц. Также при включении неовира в комплексное лечение обследованных больных сохранялась чувствительность к ИФН- γ , а уровень резистентности к ИФН I и II типа снижался в 2,8 раза.

Полученные нами данные позволили рекомендовать включение в комплексное лечение больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких иммуностропного препарата неовир, так как это сокращает сроки достижения положительного клинического и рентгенологического эффекта, коррелирующего с нормализацией ряда показателей функционирования системы иммунитета пациентов.

Выводы:

1. Анализ данных литературы и собственных исследований говорит в пользу включения иммуномодулирующих препаратов в стандартный режим химиотерапии при впервые выявленном инфильтративном туберкулезе легких.
2. Иммуномодуляторы, не обладая прямым антимикробным действием, усиливают антимикробный эффект многих противотуберкулезных препаратов, способствуют улучшению переносимости специфической химиотерапии, снижают риск развития побочных эффектов химиотерапии. При этом значительно улучшается клиническое состояние больных, положительная динамика наступает в более короткие сроки, быстрее ликвидируются симптомы интоксикации и элиминирует возбудитель, ускоряются процессы рассасывания инфильтратов в легочной ткани и закрытия полостей рашапада.
3. Для персонализированной профилактики и коррекции нарушений иммунитета при инфильтративном туберкулезе легких необходимо принимать во внимание индивидуальные особенности иммунной системы больных.

Литература:

1. Антонов В.Ю., Борзенко А.С., Попкова Н.Л. Применение ликопада в комплексном лечении туберкулеза легких // Тез. Докл. VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М. 2000. – С. 376.
2. Аршинова С.С. Иммунный статус и эффективность полиоксидония в комплексном лечении больных активным туберкулезом легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. 2001.
3. Борисов А.Г., Савченко А.А., Смирнова С.В. Индивидуальный подбор иммуноактивных препаратов при коррекции нарушения функций иммунной системы // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11. № 4-5. – С.478.
4. Ерохин В.В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулеза // Проблемы туберкулеза. – 2009. – № 11. – С. 3–9.
5. Ерохин В.В., Мишин В.Ю., Макиева В.Г. и др. Лейкинферон в комплексной терапии остро прогрессирующего туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 10. – С. 10–15.
6. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекулы до лекарства). М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2005. – 368 с.
7. Жукова Е.М., Краснов В.А., Петренко Т.И. и др. Интерферон α -2b в комплексной терапии больных туберкулезом легких с сопутствующим бронхообструктивным синдромом // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 12. – С. 58–62.
8. Заболотных Н.В., Виноградова Т.И., Скворцова Л.А. и др. Бестим в комплексной терапии туберкулеза легких / Под ред. Левашева Ю.Н., Симбирцева А.С. – СПб. – 2007. – 68 с.
9. Захарова М.В. Дифференцированное назначение иммунотерапии больным впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких в зависимости от особенностей цитокинового профиля и интерферонового статуса. Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей // Сб. тез. научно-практической конференции молодых ученых, посвященная всемирному дню борьбы с туберкулезом. – М., 2010. – С. 118.
10. Захарова М.В., Стаханов В.А., Мезенцева М.В. Цитокины в противотуберкулезном иммунитете // Вестн. РУДН. – 2009. – № 4. – С. 297–301.
11. Захарова М.В., Стаханов В.А., Семиошин В.В. и др. Синтез цитокинов у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких // Вестн. уральской мед. академической науки. – 2010. – № 2/1 (29). – С. 134–135.
12. Кабанов В.А., Петров Р.В., Хаитов Р.М. Новый принцип создания искусственных иммуногенов // Журн. Всесоюз. химического общества им. Д.И. Менделеева. – 1982. – Т. XXVII. – С. 57–68.
13. Кириллов В.И. Клиническая практика и перспективы иммунокорректирующей терапии (обзорный материал) // Практикующий врач. – 1998. – № 12. – С. 9–12.
14. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Деева Э.Г. Интерферон-гамма: новый цитокин в клинической практике. Ингарон. – М.: Изд-во Димитрейд График Групп. 2007. – 348 с.
15. Ковалева Р.Г., Кондакова М.Н., Виноградова Т.И. О возможности использования амиксина во фтизиатрической практике // Матер. VII Российского съезда фтизиатров. http://expodata.ru/~expopress/2003/ftiz/ftiz03_tez21.php.
16. Копылова М.К. Иммунология и иммунология туберкулеза: Автореф. ... канд. мед. наук. – Рига. 1970.
17. Королева Е.Г., Головачева Е.Г., Орлов А.В. и др. Циклоферон в терапии респираторной микоплазма пневмонии инфекции у детей с отягощенным преморбидным фоном // Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова. – 2007. – № 4. – С. 38–42.
18. Кочеткова Е.Я., Литвинов В.И., Мейснер А.Ф. Критерии клинического излечения и оценка эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания в Москве // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 10. – С. 43–47.
19. Лобзин Ю.В., Козлов В.К., Журкин А.Т. и др. Ронколейкин: Иммунотерапия инфекционных заболеваний // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2001. – № 2. – С. 9–35.
20. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Левко А.А. К вопросу о значении индивидуального подбора иммунокорректоров // Фарматека. № 12 (89)Н. <http://www.pharmateca.ru/cgiin/statyi.pl?sid=291&mid=1085056570&magid=25&full=1>
21. Медников Б.Л., Сельцовский П.П., Шустер А.М. и др. Стоимость-эффективность применения амиксина у больных инфильтративным туберкулезом легких // Тез. Докл. VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М. 10–14 апреля 2000. – С. 379.
22. Мирошкин О.А., Редькин Ю.В. Иммуномодуляторы в России: Справочник. 2-е изд., исправл. и дополн. – Омск: Изд-во ГП «Омская областная типография». 2006. – 432 с.
23. Мишин В.Ю., Степанян И.Э. Контролируемая химиотерапия туберкулеза органов дыхания в современных условиях. Проблема лекарственной устойчивости // Русский мед. журн. 2000. С. 496–500.
24. В.Ю. Мишин, В.И. Чуканов, Ю.Г. Григорьев. М. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – М.: Изд-во «Компьютербург». 2004. – 208 с.
25. Можокина Г.Н., Елистратова Н.А., Михайлова Л.П. и

- др. Влияние глутоксида на формирование и течение туберкулезного воспаления у экспериментальных животных // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 4. – С. 47–52.
26. Никулина Е.Л. Зависимость продукции ИЛ-2 от варианта туберкулеза легких // Сб. статей по материалам Международной 67-й научной студенческой конференции им. Н.И. Пирогова (Томск, 2008 г.) / Под ред. Новицкого В.В., Огородовой Л.М. – Томск. 2008.
 27. Новицкий В. В., Воронкова О. В., Уразова О. И. и др. Молекулярно-генетические аспекты прогнозирования и иммунотерапии туберкулезной инфекции // Успехи физиологических наук. – 2009. – Т. 40. № 2. – С. 40–46.
 28. Перцева Т.А., Богоцкая Е.Е., Конопкина Л.И. и др. Изучение эффективности циклоферона у больных с хроническим обструктивным бронхитом // Тез. докл. VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М. 10-14 апреля 2000. – С. 147.
 29. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Литвинов В.И. и др. Вакцина против туберкулеза: Патент РФ (RU (11) 2153354 (13) С1), 1999.
 30. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И. Иммуногенетика и искусственные антигены. – М.: Медицина. – 1983.
 31. Регистр лекарственных средств России РЛС. Энциклопедия лекарств. Выпуск 18, 2010. М.: РЛС-МЕДИА. – 2009. 129 с.
 32. Свищевская Е.В., Митрофанов В.С., Шендерова Р.И. и др. Иммунизат при туберкулезе и аспергиллезе // Проблемы медицинской микологии. – 2005. – Т. 7. № 1. – С. 3–13.
 33. Свистунова А.С., Пинегин Б.В., Литвинов В.И. и др. Метод. Рекомендации. Применение ликопада в комплексном лечении туберкулеза легких. – 2000.
 34. Свистунова А.С., Батыров Ф.А., Климов Г.В. Применение иммуностимуляторов Неовир и Миелопид в сочетании с пробиотиками в лечении туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста // Матер. VII Российского съезда фтизиатров. – М. 2003. С. 303.
 35. Стаханов В.А., Захарова М.В., Мезенцева М.В. и др. Оценка иммунологической эффективности ронконтлейкина в комплексной терапии больных туберкулезом легких // Сб. матер. XVI российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М. 2009. – С. 262.
 36. Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Кашуба Э.А. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 11. – С. 48–55.
 37. Тяк Е.П. Влияние лейкинферона на иммунологические показатели и лечение больных туберкулезом легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. 1991.
 38. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение // Иммунология. – 1999. – № 1. – С. 14–17.
 39. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. – 2003. – № 4. – С. 196–203.
 40. Хасанова Р.Р., Воронкова О.В., Уразова О.И. и др. Реактивность лимфоцитов крови при туберкулезе легких // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11. № 1. – С. 35–40
 41. Циклоферон в кинической пульмонологии / Под ред. Романцева М.Г. СПб.: ООО Тактик-Студио, – 2008. – 88 с.
 42. Шалыгин К.В. Описан клинический случай успешного применения Беталейкина при лечении туберкулеза женских гениталий // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3. № 4. – С. 47–49.
 43. Шаркова Т.И. Ближайшие и отдаленные результаты лечения лейкинфероном больных инфильтративным туберкулезом легких: Дис. ... канд. мед. наук. – М. 1997.
 44. Barnes P.F. Immunotherapy for Tuberculosis. Wave of the Future or Tilting at Windmills? // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – V. 168. – P. 142–143.
 45. Chu N.H., Zhu L.Z., Yie Z.Z., et al. A controlled clinical study on the efficacy of recombinant human interleukin-2 in the treatment of pulmonary tuberculosis // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 2003. – V. 26. – P. 548–551.
 46. Condos, Rany; Schluger, Neil W. Cytokine-Based Approaches to the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis // Biodrugs. – 1999 – V. 11, Issue 3. – P. 165–173.
 47. Giosue S., Casarini M., Ameglio F., et al. Aerosolized interferon-alpha treatment in patients with multi-drug-resistant pulmonary tuberculosis // Eur. Cytokine Netw. – 2000. – V. 11. – P. 99–104.
 48. Harandi A.M., Medaglini D., Shattock R.J. Vaccine adjuvants: a priority for vaccine research // Vaccine. – 2010. – V. 28 (12). – P. 2363–23666.
 49. Johnson J.L., Ssekasanvu E., Okwera A., Mayanja H., Hirsch C.S., Nakibali J.G., Jankus D.D., Eisenach K.D., Boom W.H., Ellner J.J., et al. Randomized trial of adjunctive interleukin-2 in adults with pulmonary tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – V. 168. – P. 185–191.
 50. Park S.K., Cho S., Lee I.H., et al. Subcutaneously administered interferon-gamma for the treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis // Int. J. Infect. Dis. – 2007. – V. 11. – P. 434–440.
 51. Pirofski L.A., Casadevall A. Immunomodulators as an antimicrobial tool // Curr. Opin. Microbiol. – 2006. – V. 9. – P. 489–495.
 52. Pedral-Sampaio D.B., Netto E.M., Brites C., et al. Use of Rhu-GMCSF in pulmonary tuberculosis patients: results of a randomized clinical trial // Braz. J. Infect. Dis. – 2003. – V. 7. – P. 245–252.
 53. Rahier J.F., Ben-Horin S., Chowers Y., Conlon C., et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease on behalf of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) // J. Crohn's and Colitis. – 2009. – № 3. – P. 47–91.
 54. Rivero-Lezcano O.M. Cytokines as Immunomodulators in Tuberculosis Therapy // Cytokines in Tuberculosis Therapy Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery. – 2008. – V. 3. No. 3. – P. 168–176.
 55. Singhal N., Bisht D., Joshi B. Immunoprophylaxis of tuberculosis: an update of emerging trends // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). – 2010. – V. 58 (2). – P. 97–106.
 56. Skvortsova L.A., Pavlova M.V., Vinogradova T.I., Archakova L.I. Combined therapy of pulmonary tuberculosis by using recombinant interleukins // Probl. Tuberk. Bolezn. Legk. – 2003. – № 10. – P. 9–12.
 57. Spector S.A. Vitamin D. Earns More than a Passing Grade // J. Infect. Dis. – 2009. – V. 200. – P. 1015–1017.
 58. Suarez-Mendez R., Garcia-Garcia I., Fernandez-Olivera N., et al. Adjuvant interferon gamma in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis: A pilot study // BMC Infect. Dis. – 2004. – V. 4. – P. 44–51.