

ГИСМАТОВ РУСТЕМ ХАНИФОВИЧ

**ПРОБИОТИКИ И ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ
ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ИНФЕКЦИЙ
В ПЕНИТЕНЦИАРНОЙ СИСТЕМЕ**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена на кафедре микробиологии, иммунологии и вирусологии Государственного бюджетного общеобразовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Алсынбаев Махамат Махаматуллович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Латыпова Лилия Фуатовна

доктор медицинских наук, профессор
Мальханов Владимир Борисович

доктор медицинских наук, профессор
Жестков Александр Викторович

Ведущая организация: Государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования
«Челябинская государственная
медицинская академия»
Минздравсоцразвития России

Защита диссертации состоится «25» мая 2012 г. в 14 часов на заседании Объединенного диссертационного совета ДМ 208.006.05 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО БГМУ
Минздравсоцразвития России по адресу 450000, г.Уфа, ул. Ленина, д.3

Автореферат разослан « ____ » _____ 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



К.А. Лукманова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Введение

Актуальность проблемы

Туберкулез и сифилис ввиду своей опасности отнесены Министерством здравоохранения РФ к социально значимым заболеваниям, их диагностика и лечение регламентированы соответствующими приказами. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и сифилису в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний России (ФСИН России) остается напряженной, несмотря на значительные успехи в снижении заболеваемости. Ввиду этого продолжают сохранять свою актуальность вопросы повышения эффективности лечения этих инфекций, в частности путем совершенствования методов их патогенетической терапии.

Туберкулез – первично хроническое инфекционное заболевание, сопровождающееся поражением различных органов и систем, но чаще всего – органов дыхания, лечение и профилактика которого составляют серьезнейшую социально-медицинскую проблему [Медведев С.Ю., Перельман М.И., 2002, Мишин В.Ю., 2002]. В этой связи возникает необходимость разработки более эффективных средств патогенетической терапии больных туберкулезом. Введение в лечебную практику значительного числа новых высокоэффективных антибактериальных средств, увеличение интенсивности и иногда длительности их применения закономерно приводит к возрастанию риска развития у больных туберкулезом дисбиотических явлений, представляющих дополнительную опасность для здоровья.

За последние годы в России, как и во всем мире, продолжает наблюдаться резкое увеличение заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем. Среди них сифилис занимает особое место. Эта хроническая контагиозная инфекция вызывает полиорганные поражения и способна передаваться от матери плоду. Вопросы снижения заболеваемости и совершенствования лечения сифилиса сохраняют актуальность для здравоохранения и представляет серьезную проблему медицины пенитенциарной системы [Сивак В.В. и др., 2003]. Основным методом лечения сифилиса является антибиотикотерапия, причем предпочтительным остается использование пенициллина [Иванов О.Л., 2002]. При этом длительная интенсивная антибиотикотерапия сопровождается риском развития у больных дисбактериоза, способного существенно осложнять течение заболевания.

Приведенные выше факты предполагают необходимость дополнительного применения в качестве средств сопроводительной, патогенетической терапии при туберкулезе и сифилисе препаратов, способствующих поддержанию нормального микробного статуса слизистых оболочек организма и предотвращению формирования дисбактериозов. Одним из вариантов подобных лечебно-профилактических воздействий является применение препаратов – пробиотиков, содержащих сапрофитические микробы с высокой антагонистической активностью. В плане возможности применения пробиотиков из неэндогенной микрофлоры для использования при лечении больных данными инфекциями наиболее перспективными представляются препараты, приготовленные на основе непатогенных бацилл - аэробных спорообразующих грамположительных палочек,

главным образом относящихся к виду *Bacillus subtilis* [Смирнов В.В. и др., 2002, Алсынбаев М.М. и др., 2008].

Туберкулез приводит к возникновению грубых нарушений в деятельности разных органов и систем организма. Среди последних особо опасны дисфункции иммунной системы, которые утяжеляют течение заболевания. В течении туберкулеза имеют место различные иммунопатологические проявления, в том числе и связанные с проведением специфического лечения противотуберкулезными этиотропными химиопрепаратами [Сибиряк С.В. и др., 1999, Останин А.А. и др., 2001, Облеухова С.А., Лапина Н.В., 2001]. Известно, что сифилис также сопровождается существенными нарушениями процессов иммуногенеза у больных [Скрипкин Ю.К. и др., 1999, Вязьмина Е.С. и др., 2002, Фаст М.В., 2005]. Ввиду этого одним из важных компонентов патогенетической терапии больных данными инфекциями должна выступать иммунотерапия, что предполагает использование в качестве средств патогенетической терапии иммуномодуляторов.

Современный широкий спектр имеющихся и вновь разрабатываемых препаратов, как из числа лекарственных средств биологической природы, так и препаратов синтетического происхождения, требует адекватной адаптации методов их лечебного применения к условиям терапии пациентов с конкретной неинфекционной и инфекционной патологией, в том числе и для лечения больных с туберкулезом и сифилисом [Медведев Ю.А., Алсынбаев М.М., 2000, Алсынбаев М.М., 2008].

Особую серьезность проблема борьбы с туберкулезом и сифилисом приобретает при проведении лечения и профилактики среди лиц, находящихся в местах лишения свободы. Актуальность проблемы связана как с повышенной среди данного контингента заболеваемостью социально значимыми инфекциями, так и из-за наличия целого ряда факторов, осложняющих течение заболеваний. Помимо непосредственно медико-социальных задач, касающихся сохранения здоровья контингентов лиц, находящихся собственно в учреждениях пенитенциарной системы, решение вопросов диагностики, лечения и профилактики среди них туберкулеза и сифилиса имеет большое значение в плане общей эпидемиологической ситуации по этим заболеваниям в регионах и борьбы с инфекциями в целом по стране. Вышеизложенное определяет необходимость разработки методов комплексной терапии туберкулеза и сифилиса с учетом особенностей контингента пациентов и условий оздоровления в рамках пенитенциарной системы. Одним из путей повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких и сифилисом в исправительных учреждениях ФСИН России представляется использование в их патогенетической терапии пробиотических препаратов и иммуномодуляторов.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом и сифилисом в исправительных учреждениях с помощью использования в их патогенетической терапии пробиотических препаратов и иммуномодуляторов.

Задачи исследования

1. Изучить особенности иммунного статуса и иммунной реакции на микобактерии у различных групп больных туберкулезом легких, находящихся в

исправительных учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний России по Республике Башкортостан (ФСИН РБ).

2. Оценить иммунный статус и выраженность результатов диагностических серологических реакций на сифилис у наиболее часто подлежащего лечению в условиях ФСИН РБ контингента больных сифилисом.

3. Исследовать лечебные и иммуномодулирующие эффекты использования пробиотических препаратов на основе *Bacillus subtilis* 3Н в комплексной терапии больных туберкулезом легких и вторичным сифилисом.

4. Оценить возможности применения иммуномодулирующих препаратов при лечении больных туберкулезом легких из групп с различающимися изменениями иммунной реактивности.

5. Изучить перспективы применения рекомбинантного интерлейкина-1 β для иммунокоррекции при лечении больных туберкулезом легких с формирующимся слабо протективным гуморальным типом иммунной реакции на микобактерии, обуславливающим тяжелое течение заболевания.

6. Исследовать перспективность применения пищевой добавки «комплекс факторов растительного происхождения» (КФРП) при лечении ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом легких.

7. Выявить универсальный и рациональный метод сопроводительной терапии больных туберкулезом легких в условиях пенитенциарной системы с использованием комбинации пробиотического и иммуномодулирующего препарата.

8. Разработать метод патогенетической терапии больных вторичным сифилисом, поступающих в места лишения свободы, с использованием пробиотического и иммуномодулирующего препарата, обеспечивающий сокращение сроков излечения.

Научная новизна

Изучены особенности иммунного статуса и иммунной реакции на возбудители некоторых социально значимых инфекций (туберкулез, сифилис) у здоровых и больных лиц, находящихся в исправительных учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний России.

Впервые показана иммуномодулирующая способность пробиотика *Bacillus subtilis* 3Н при использовании в качестве средства патогенетической терапии больных туберкулезом легких и вторичным сифилисом.

Среди больных туберкулезом легких выявлена высокая встречаемость лиц (20-30%) с тяжелым течением заболевания. При этом впервые показана возможность коррекции гуморального варианта иммунного ответа на возбудитель с использованием в лечении иммуномодулятора рекомбинантный интерлейкин-1 β .

Впервые изучена и показана иммунокорригирующая и клиническая эффективность применения иммуномодулятора оксиметилурацил («Иммурег») в комбинации с *Bacillus subtilis* 3Н при терапии больных туберкулезом легких и вторичным сифилисом. Впервые показано, что использование в качестве пищевой добавки комплекса факторов растительного происхождения (КФРП) в ходе лечения больных туберкулезом легких, включая ВИЧ-инфицированных лиц, обеспечивает благоприятный иммуномодулирующий и клинический эффект.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Иммуному статусу больных туберкулезом легких, находящихся в местах лишения свободы, свойственны типичные для заболевания туберкулезом признаки формирования иммунной реакции на микобактерии и иммунопатологических изменений, нуждающихся в медикаментозной коррекции.

2. Среди больных туберкулезом легких закономерно выделяется группа больных с гуморальным, слабо протективным типом иммунного ответа на микобактерии туберкулеза (МБТ), проявляющегося гиперактивацией антителогенеза, в том числе высокой концентрацией антител против МБТ, ослабленной Т-клеточно-опосредованной иммунной реакцией на МБТ и более тяжелым течением инфекции.

3. У больных сифилисом, диагностированным при поступлении в места лишения свободы, иммунный статус характеризуется активацией В-, фагоцитарного и дисрегуляторными изменениями – в Т-лимфоцитарном звене иммунной системы, ростом уровня циркулирующих в крови цитокинов «острой фазы воспаления» – фактора некроза опухоли- α и интерлейкина- 1β .

4. Включение в состав сопроводительной терапии больных туберкулезом и сифилисом пробиотика *Bacillus subtilis* ЗН (БС) оказывает активирующее влияние на Т-лимфоцитарное и фагоцитарное звено иммунной системы и сопровождается благоприятными клиническими эффектами.

5. Применение в комплексной терапии туберкулеза легких иммуномодуляторов рекомбинантного интерлейкина- 1β (БЛ) и оксиметилурацила (ИМ) оказывает различное иммунокорректирующее действие, обеспечивает клинический эффект в виде ускорения разрешения воспалительного процесса в очагах и негативации результатов бактериологического исследования мокроты пациентов.

6. При лечении больных туберкулезом легких с формирующимся гуморальным типом иммунного ответа на МБТ после шести недель лечения с использованием БЛ в дозе 250 нг отмечается увеличение содержания в крови Т-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических клеток, снижение количества естественных киллеров (ЕКК), стимуляция активности фагоцитов; снижение концентрации IgM с нормализацией уровня IgG, IgA и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), снижение концентрации в крови антител против МБТ и возрастание уровня фактора некроза опухоли- α (ФНО - α). У трети больных отмечается прекращение выделения МБТ с мокротой, позитивная рентгенологическая динамика в очагах легочных поражений.

7. Применение в сопроводительной терапии туберкулеза легких иммуномодулятора оксиметилурацил (ИМ), как и рекомбинантного интерлейкина- 1β , стимулирует Т-лимфоцитарное звено иммунной системы, оказывает стабилизирующее влияние на фагоциты с возрастанием их антимикробного потенциала, что сопровождается ускоренной элиминацией микобактерий, более быстрым снятием воспалительных явлений в очагах, снижением сроков обратного развития воспалительного процесса и выздоровления пациентов.

8. Пищевая добавка комплекса факторов растительного происхождения при использовании в лечении больных туберкулезом обеспечивает увеличение в крови общего числа лимфоцитов, снижение до нормального уровня содержания ЕКК (CD16+), стимуляцию активности фагоцитов, положительную динамику

рентгенологических признаков заболевания, прекращение выделения из легких МБТ у всех больных. При использовании КФРП в течение 6 месяцев для лечения ВИЧ-инфицированных лиц с туберкулезом легких отмечается улучшение общего состояния, отсутствие у больных признаков внелегочной диссеминации туберкулеза, позитивная динамика обратного развития воспалительных явлений в очагах, прекращение выделения МБТ с мокротой (соответственно 40 % и 20 % больных).

9. Совместное применение пробиотика БС и иммуномодулятора ИМ является в местах лишения свободы универсальным и рациональным средством сопроводительной терапии в процессе антибактериального лечения больных туберкулезом легких и вторичным сифилисом, способствующим стимуляции Т-лимфоцитарного и фагоцитарного звеньев иммунной системы, ускоренной элиминации возбудителей, снижению выраженности воспалительных явлений в очагах, сокращению сроков обратного развития воспалительного процесса и ускоренным излечением больных.

Практическая значимость работы

Установлено, что для выявления пациентов с формирующимся слабо протективным гуморальным типом иммунного ответа на микобактерии, сопряженным с тяжелым течением инфекции, целесообразно выявление в крови суммарного содержания антител против антигенов микобактерий (АТМБ) с помощью наборов для иммуноферментного анализа. Показано, что больные с критическим уровнем АТМБ должны выделяться в самостоятельную группу для проведения в ходе лечения направленной иммунокоррекции. Впервые предложено при лечении больных туберкулезом с формирующимся гуморальным типом иммунного ответа на микобактерии в качестве средства иммунокоррекции использование цитокинового препарата рекомбинантный интерлейкин-1 β .

Для лечения ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом помимо стандартной противотуберкулезной терапии рекомендовано назначение биологически активных лечебно-пищевых добавок растительного и животного происхождения (КФРП), изготовляемых из местного сырья Уральского региона на основе продуктов пчеловодства (мед, прополис), настоев и отваров растений, обладающих противовирусными и иммуномодулирующими свойствами.

Для улучшения качества лечения и сокращения сроков лечения больных туберкулезом легких и вторичным сифилисом в условиях пенитенциарной системы рекомендуется совместно с проведением стандартной терапии назначение пробиотического препарата *Vacillus subtilis* ЗН и иммуномодулятора оксиметилурацил.

Предложенные методы патогенетической терапии с использованием препаратов «Бактиспорин», «Иммурег», «Беталейкин», пищевой добавки КФРП позволяют существенно повысить эффективность терапии больных туберкулезом и сифилисом, улучшить качество оказания медицинской помощи в условиях пенитенциарной системы (Патенты на изобретение № RU 2219939 C1 от 2003, № RU 2357745 C1 от 10.06.2009, № RU 2367452 C1 от 20.09.2009, № RU 2395283 C1 от 27.07.2009, № RU 2429866 от 28.08.2011).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы лечебных учреждений ФСИН России и используются в учебном процессе у студентов и врачей - курсантов

института последипломного образования на кафедрах микробиологии, клинической лабораторной диагностики, дерматовенерологии и фтизиатрии ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России.

По материалам диссертации получено пять патентов. По полученным материалам опубликовано две монографии, информационно-методические рекомендации «Патогенетическая терапия беталейкином больных туберкулезом легких среди лиц, находящихся в местах лишения свободы» (Москва, 2008).

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Всемирном конгрессе по клинической и иммунной патологии (Сингапур, 2002); ежегодных Всероссийских совещаниях руководителей медицинских служб ФСИН РФ (Санкт-Петербург, 2002; Москва, 2003 – 2011); Всероссийской научной конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии человека, клинической и прикладной иммунологии» (Уфа, 2004); IV конференции иммунологов Урала (Уфа, 2005); II съезде ассоциации анестезиологов-реаниматологов Центрального Федерального округа (Москва, 2005); XI Международном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Тенерифе, 2006).

Диссертация апробирована на заседании Объединенного диссертационного совета ДМ 208.006.05 при ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России (протокол от 9 февраля 2012 года № 14).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 190 страницах текста, состоит из введения, литературного обзора, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Содержит 26 таблиц и иллюстрирована 23 рисунками. Список литературы включает 331 источник, в том числе 209 отечественных авторов и 122 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследования проведены у 6800 лиц, пребывавших в исправительных учреждениях ГУФСИН России по Республике Башкортостан и находившихся на лечении в 1999-2011 гг. В процессе разработки методов повышения эффективности лечения социально значимых инфекций было обследовано и пролечено более 380 ВИЧ-отрицательных и 160 ВИЧ-инфицированных взрослых мужчин в возрасте от 20 до 62 лет, страдающих различными формами туберкулеза легких, а также 120 больных вторичным сифилисом, поступивших для отбывания наказания в следственные изоляторы ГУФСИН РФ по Республике Башкортостан. Диагностика туберкулеза проводилась в соответствии с Приказом МЗ РФ от 02.02.1998 № 33 «Стандарты (модели протоколов) лечения больных туберкулезом». Всех больных обследовали с помощью традиционных клинико-рентгенологических и лабораторных методов [Приказ МЗ РФ от 21.03.2003 № 109]. В соответствии с существующими приказами диагностика проводилась клиническими и рентгенологическими методами, а также путем микробиологического исследования микобактерий туберкулеза (МБТ) в мокроте. Все диагностические мероприятия

проводились в соответствии с принятыми в настоящее время нормативными документами [Приказ МЗ РФ от 02.02.1998 г. № 33]. У больных с подозрением на заболевание туберкулезом определяли сенсibilизацию к туберкулину пробой Манту (РМ). Кроме того, у отдельных групп больных в крови выявляли суммарное содержание антител против антигенов микобактерий (АТМТ) с помощью наборов ИФА в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Уровни антител регистрировали по оптической плотности (ОП), результат оценивали как отрицательный при значениях ОП ниже 0,337, сомнительный – при ОП, равной 0,337-0,439 и положительный при ОП выше 0,439 единиц [Сибиряк С.В. и др., 1999]. При обследовании больных сифилисом использовалась общепринятая клиническая классификация МКБ-10. Клинический диагноз сифилиса верифицировался результатами лабораторных исследований в соответствии с соответствующими приказами МЗ РФ. Для лабораторного подтверждения клинического диагноза у лиц с подозрением на сифилис проводилось исследование инактивированной сыворотки или плазмы крови до лечения, а у больных с установленным диагнозом серологические реакции на сифилис проводились в ходе лечения и после его завершения.

Лабораторные методы диагностики включали: комплекс серологических реакций на сифилис (КСР), состоящий из реакции связывания комплемента (РСК) с трепонемным антигеном (ТА) и микрореакции преципитации (МР) с кардиолипиновым антигеном, а также иммуноферментный анализ (ИФА) [Иванов О.Л., 2002]. При проведении иммунологического обследования больных туберкулезом и сифилисом состояние иммунного статуса пациентов обследовалось с помощью рекомендованных общепринятых методов до начала, в процессе проведения лечения и после его окончания [Петров Р.В. и др., 1992, Новиков Д.К. и др., 2006].

Помимо вышеприведенных общепринятых показателей оценки иммунного статуса в отдельных группах больных в процессе лечения для оценки состояния иммунной системы были использованы некоторые дополнительные показатели. Так, у ряда групп больных туберкулезом легких проводилось углубленное изучение функционально-метаболической активности фагоцитирующих клеток. При этом в полиморфно-ядерных лейкоцитах крови помимо активации кислородзависимого метаболизма определяли активность щелочной фосфатазы (ЩФ), кислой фосфатазы (КФ), миелопероксидазы (МП) и концентрацию катионных белков (КБ) цитохимическими методами в мазках периферической крови [Шубич М.Г., Медникова В.Г., 1978, Муфазалова Н.А., 2002]. В группах больных туберкулезом, у которых проводилось определение содержания АТМБ, параллельно исследовалась концентрация в крови провоспалительного цитокина ФНО- α и противовоспалительного – интерлейкина-10 (IL-10). Концентрация ведущих провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и IL-1 β определялась также в сыворотке крови у всех обследованных больных вторичным сифилисом. Концентрация цитокинов определялась с помощью соответствующих иммуноферментных тест-систем методом твердофазного иммуноферментного анализа [Хайтов Р.М. и др., 1995]. При выявлении туберкулеза у больных терапия проводилась традиционными методами с использованием препаратов химиотерапии

согласно утвержденным стандартам в соответствии с приказом Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109. [Мишин В.Ю., 2002].

В процессе разработки методов сопроводительной, патогенетической терапии отдельным группам больных туберкулезом легких на базе противотуберкулезной больницы лечебного учреждения УЕ-394/19 Главного управления ФСИН по РБ помимо основной химиотерапии назначались пробиотический препарат *Bacillus subtilis* ЗН, иммуномодулирующие препараты рекомбинантный интерлейкин-1 β (БЛ), оксиметилурацил (ИМ) и пищевая добавка комплекса факторов растительного происхождения (КФРП). Пробиотик *Bacillus subtilis* ЗН (БС), содержащий высушенные живые клетки штамма *Bacillus subtilis* ЗН, назначали больным, начиная с первых суток лечения перорально натощак за 30 минут до приема антибиотиков по 4 дозы 3 раза в день в течение 3-5 суток, затем по 1-2 дозе 2 раза в день в течение 10-15 суток (суммарно 80-100 доз) [Гисматов Р.Х., 2004]. Иммуномодулирующий препарат оксиметилурацил (ИМ) в форме таблеток больным также назначали с первых суток лечения по две таблетки (0,5 г препарата на прием) два раза в день в течение 10 дней [Лазарева Д.Н. и др., 2004]. Цитокиновый препарат рекомбинантный интерлейкин-1 β как средство патогенетической терапии был использован в дозах 250 нг или 500 нг. Порошкообразный препарат БЛ в дозе 500 нг непосредственно перед введением растворяли в изотоническом растворе натрия хлорида из расчета его концентрации 0,0002 мг/мл; препарат вводился подкожно; длительность курса составляла пять дней [Симбирцев А.С., 2004]. КФРП – антивирусный, иммуностимулирующий фитокомплекс биологически активных лечебно-пищевых добавок растительного и животного происхождения из местного сырья Уральского региона на основе продуктов пчеловодства (мед, прополис), настоев и отваров растений, группам добровольцев с активным туберкулезом легких, в том числе и ВИЧ-инфицированных, назначали по схеме один-три раза в день в виде пищевой добавки [Бураев Ш.Х. и др., 2009, Макеев О.Г. и др., 2010].

Лечение выявленных в следственных изоляторах ГУФСИН России по РБ больных сифилисом проводилось пенициллином в соответствии с инструкциями МЗ РФ [Приказ МЗ РФ от 25.07.2003 № 327 «Об утверждении протокола ведения больных «Сифилис»]. Помимо этого, в процессе совершенствования патогенетической терапии отдельным группам больных вторичным сифилисом назначались БС и ИМ по приведенным выше схемам, использованным при лечении больных туберкулезом легких.

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи электронных таблиц MS Excel и программы «Statistica 6.0». В случае нормальности распределения количественных признаков и равенства генеральных дисперсий применялся критерий Стьюдента для связанных и несвязанных выборок, в противном случае – критерии Манна-Уитни и Вилкоксона. Значимость различий частот встречаемости какого-либо признака определялась по критерию χ^2 -квадрат [Реброва О.Ю., 2002].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Иммунный статус и иммунная реакция на возбудители инфекций у больных туберкулезом легких и вторичным сифилисом в исправительных учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний России

С учетом медико-социальной значимости проблемы борьбы с хроническими инфекциями, наиболее распространенными в условиях пенитенциарной системы, нами в течение 1999-2010 годов проводились клинико-иммунологические исследования по повышению качества терапии туберкулеза и сифилиса с помощью пробиотиков и иммуномодуляторов у лиц, находящихся в местах лишения свободы из состава спецконтингента учреждений ФСИН по РБ. При этом для оценки возможностей и эффективности применения препаратов сопроводительной терапии отбирались пациенты с клиническими формами заболеваний, наиболее часто встречающимися среди лиц, поступающих в места лишения свободы для отбывания наказания. Таковыми являлись больные туберкулезом легких, обследованные в период с 1999 по 2010 гг., и лица с диагностированным вторичным сифилисом, леченые в 2007-2009 гг.

В ходе разработки методов сопроводительной терапии туберкулеза в период с 1999 по 2010 гг. у 160 лиц, поступавших в места лишения свободы для отбывания наказания с диагностированным туберкулезом легких, проводилась оценка иммунного статуса. При обследовании больных активным туберкулезом легких, оказывавшихся в лечебных учреждениях ФСИН по РБ в 2005-2010 гг., показатели иммунного статуса до лечения отличались от таковых у аналогичного контингента лиц, обследованных в 1999-2004 гг. (табл. 1). При этом у 80 % пациентов в крови отмечался лейкоцитоз в пределах $(9-14) \times 10^9/\text{л}$. Еще более был характерен для данных больных лимфоцитоз, составлявший в лейкоцитарной формуле до 94 % лимфоцитов $[(4-9) \times 10^9/\text{л}]$. При этом Т (CD3+)-лимфоцитоз был характерен для 96,7 % пациентов. Однако, у 3,3 % больных отмечалась Т-лимфоцитопения. В (CD22+)-лимфоцитоз был выявлен у 85 % больных, в 10 % случаев имелось нормальное содержание В-лимфоцитов, а в 5 % случаев отмечалась В-лимфоцитопения. Другие показатели иммунограммы у отдельных больных этой группы так же отличались вариабельностью (рис. 1). При анализе результатов иммунологического обследования больных с туберкулезом было установлено, что общими, характерными для этой группы в целом, выступали изменения клеточного состава крови – лейкоцитоз смешанного (нейтрофильно-лимфоцитарного) типа, Т (CD3+)-лимфоцитоз, обусловленный в основном возрастанием числа Т (CD4+)–хелперов, и увеличение содержания в крови естественных киллеров (ЕКК, CD16+). Помимо этого, у данной группы больных туберкулезом до лечения отмечены достоверное снижение концентрации в крови иммуноглобулинов первичного иммунного ответа – IgM и повышение количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а также усиление поглотительной активности фагоцитов крови (фагоцитарное число) и спонтанной активации их кислородзависимого метаболизма.

Таблица 1 – Показатели иммунного статуса ($M \pm m$) в группах больных туберкулезом легких, диагностированным в учреждениях ФСИН по РБ в периоды 1999-2004 и 2005-2010 гг. до начала лечения

Показатели иммунограммы	ПЗЛ (n=50)	Больные туберкулезом			
		1999-2004 гг. (n=80)	p	2005-2010 гг. (n=80)	p
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	$5,28 \pm 0,52$	$6,49 \pm 1,89$	–	$8,26 \pm 1,32$	0,05
Нейтрофилы ($10^9/\text{л}$)	$3,38 \pm 0,62$	$3,77 \pm 0,11$	–	$4,27 \pm 0,07$	–
Лимфоциты ($10^9/\text{л}$)	$1,52 \pm 0,48$	$2,38 \pm 0,44$	–	$3,24 \pm 0,58$	0,04
IgM (г/л)	$3,05 \pm 0,25$	$4,12 \pm 0,62$	0,05	$1,34 \pm 0,35$	0,02
IgG (г/л)	$14,55 \pm 0,70$	$15,71 \pm 2,11$	–	$13,72 \pm 1,64$	–
IgA (г/л)	$2,45 \pm 0,18$	$3,11 \pm 1,12$	–	$2,24 \pm 0,62$	–
ЦИК (Ед)	$44,65 \pm 3,64$	$123,60 \pm 93,88$	0,0002	$59,52 \pm 6,12$	0,04
Комплемент (Ед)	$65,00 \pm 15,00$	$64,21 \pm 2,12$	–	$68,12 \pm 11,36$	–
Фагоцитарное число (%)	$55,77 \pm 1,85$	$64,12 \pm 4,22$	0,007	$59,92 \pm 3,42$	–
Фагоцитарный индекс	$5,12 \pm 0,22$	$5,52 \pm 1,14$	–	$5,84 \pm 0,32$	0,05
НСТ спонтанный (%)	$8,08 \pm 0,25$	$12,72 \pm 1,14$	0,009	$12,24 \pm 1,18$	0,01
НСТ спонтанный (индекс активации)	$0,13 \pm 0,06$	$0,28 \pm 0,08$	–	$0,23 \pm 0,03$	–
НСТ индуцированный (%)	$60,65 \pm 8,12$	$68,12 \pm 1,12$	–	$64,12 \pm 3,14$	–
НСТ индуцированный (индекс активации)	$1,52 \pm 0,20$	$1,62 \pm 0,11$	–	$1,64 \pm 0,11$	–

Примечание: ПЗЛ – практически здоровые лица,
p – уровень статистической значимости различий с группой ПЗЛ.

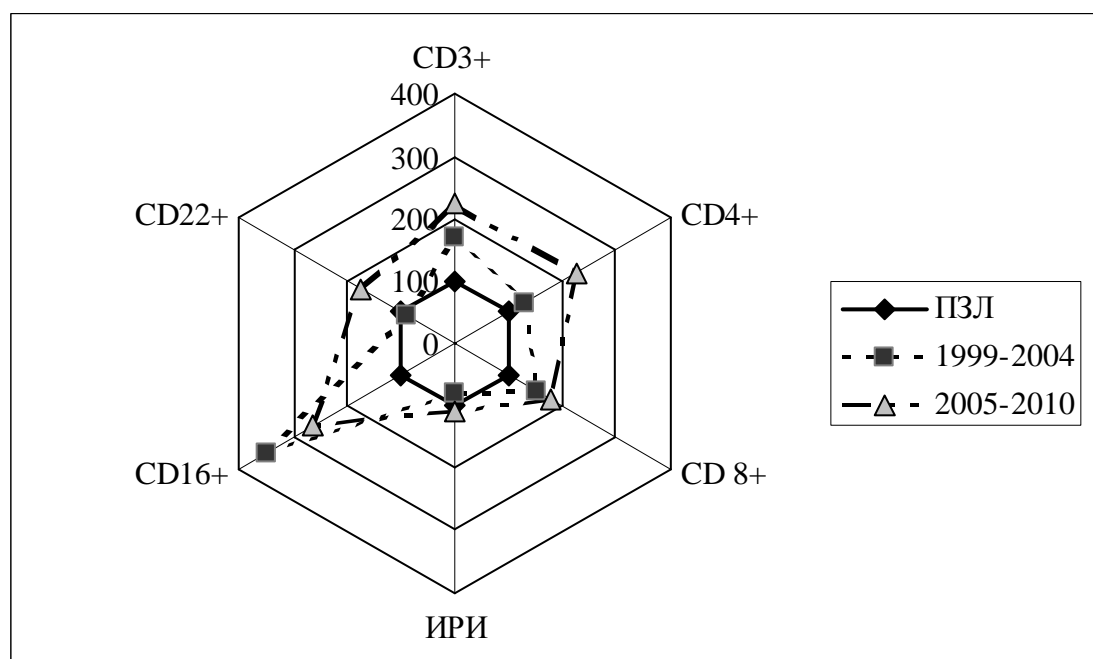


Рисунок 1 – Содержание популяций лимфоцитов ($x10^9/\text{л}$) в крови у больных туберкулезом легких в сравнении с группой практически здоровых лиц (ПЗЛ)

Из результатов иммунологического обследования больных туберкулезом легких, поступавших в лечебные учреждения ФСИН по РБ в периоды 1999-2004 и

2005-2010 гг., можно заключить, что их иммунный статус характеризовался в целом сходными по направленности изменениями, типичными для заболевания туберкулезом. При этом, однако, к настоящему времени уровень иммунной реактивности больных туберкулезом лиц, находящихся в местах лишения свободы, в сравнении с предшествовавшим пятилетием в определенной степени подвергся изменениям. В настоящий период у больных отмечен достоверно выраженный лейкоцитоз при достоверном, в сравнении с нормой, возрастании содержания в крови полиморфно-ядерных лейкоцитов и лимфоцитов. При этом увеличение в крови числа Т-лимфоцитов (CD3+) и их основных субпопуляций (CD4+, CD8+) у пациентов в данной группе было более выражено, чем в предшествовавшей обследованной группе, а величина ИРИ (соотношение CD4+/CD8+–лимфоцитов) в сравнении с нормой демонстрировала тенденцию не к снижению, а к возрастанию. Уровень иммуноглобулинов первичного иммунного ответа (IgM) в крови больных активным туберкулезом легких, в отличие от ранее обследованной группы, был не только не повышен, но даже снижен в сравнении с нормальным уровнем.

Таким образом, у контингента лиц больных активным туберкулезом легких, поступающих для лечения в учреждения пенитенциарной системы, уровень иммунной реактивности в последние годы существенно повысился. Обращает внимание повысившаяся частота встречаемости в указанных группах лиц больных с выраженным лейкоцитозом с преимущественным лимфоцитозом Т-лимфоцитарного типа (до 80 % и более) и уменьшение числа пациентов с признаками иммунной гипореактивности или наличием иммунодефицитных состояний (до 2-10 %). При этом в группе больных, обследованных в последние годы, при более выраженных признаках иммунной реакции отмечаются более низкие показатели остроты («свежести») инфекционного процесса (IgM). Можно полагать, что указанные различия в иммунном статусе лиц с диагностированным туберкулезом легких, поступавших в лечебные учреждения пенитенциарной системы в прошедшее и настоящее пятилетие, обусловлены различными причинами. Среди них вероятную роль играют позитивные тенденции социального и иного плана, обуславливающие улучшение состояния здоровья контингентов лиц как поступающих, так и находящихся в учреждениях пенитенциарной системы, а также улучшение оказания им медико-диагностической помощи. С 1999 г. за 10 лет смертность от туберкулеза в данных учреждениях уменьшилась в 13,5 раза, а заболеваемость в 4,3 раза.

Среди больных туберкулезом легких в течение всего периода обследования закономерно выделялись группы в 20-30% пациентов с гуморальным типом иммунной реакции на МБТ, слабо протективного в отношении данных возбудителей и сопутствующего тяжелому течению заболевания. У больных туберкулезом с выраженным гуморальным иммуногенезом, в сравнении с большинством больных, в крови наряду с увеличенными уровнями IgG отмечено так же достоверное возрастание содержания IgA, циркулирующих иммунных комплексов, и более выраженная подавленная поглотительная активность циркулирующих фагоцитов.

При отборе из числа больных туберкулезом пациентов с гуморальным типом реактивности, слабо протективным в отношении микобактерий, нами в качестве критерия отбора использовались результаты специфических иммунных реакций – концентрации циркулирующих антител против возбудителя. Такое исследование было проведено в группе из 90 больных с диагностированным туберкулезом легких. При исследовании специфической реактивности на антигены МБТ до лечения у всех больных отмечалась позитивная РМ, а у 36 больных (40 %) она имела резко выраженный характер. АТМТ в крови были выявлены у 27 больных (30 %): сомнительный результат выявлялся у 9 (10 %), «критический» (положительный) – у 18 (20 %). Из числа больных с выявленными в крови АТМТ резко выраженная РМ отмечена только у одного больного с сомнительным результатом ИФА.

При определении в крови цитокинов концентрация IL-10 ни у одного из обследованных в данной группе больных не превышала нормальной (менее 20 пг/мл), а TNF- α была выше нормальной (более 30 пг/мл) у 10 пациентов (33,3%) из числа больных с резко выраженной РМ и без АТМТ. Группы больных с повышенным содержанием в крови специфических антител против антигенов микобактерий (серопозитивные, +АТМТ) и в их отсутствии (серонегативные, - АТМТ) характеризовались существенными различиями в иммунном статусе (табл. 2, рис.2).

В отличие от большинства больных в группе серопозитивных пациентов (+АТМТ) лейкоцитоз носил в основном нейтрофильный характер при тенденции к формированию лимфоцитоза, отсутствию моноцитоза и достоверно менее выраженной эозинофилопении. У них отмечалось также значимое, хотя и менее выраженное, возрастание содержания в крови Т-лимфоцитов, несколько менее выраженное увеличение количества В-лимфоцитов и ЕКК. Содержание иммуноглобулинов всех классов (включая IgM) и ЦИК было достоверно выше нормального и таковых в группе серонегативных лиц (-АТМТ). Активность комплемента и поглотительная активность лейкоцитов были достоверно снижены.

Таким образом, характер изменений основных показателей иммунного статуса больных данной группы свидетельствует о гиперактивации процессов антителогенеза в отсутствие выраженной активации механизмов формирования Т-клеточноопосредованного иммунитета. Следует отметить, что в данной группе пациентов при клинико-лабораторном обследовании отмечено наиболее тяжелое течение заболевания. В первые две недели после постановки диагноза заболевания и начала антибактериальной терапии у 6 пациентов (22,2 %) зарегистрированы различные внелегочные поражения как результат диссеминации инфекции. Полученные данные указывают на необходимость выделения серопозитивных (+АТМТ) пациентов в группу больных с формирующимся гуморальным типом иммунного ответа на антигены микобактерий и целесообразности проведения у них направленной медикаментозной иммунокоррекции.

Таблица 2 – Показатели иммунного статуса (M±m) серопозитивных (+АТМТ) и серонегативных (-АТМТ) больных туберкулезом легких в местах лишения свободы до лечения

Показатели иммунограммы	ПЗЛ (n=50)	Больные (-АТМТ) (n=63)	p	Больные (+АТМТ) (n=27)	p
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	5,28±0,52	8,26±1,32	0,05	8,14±0,98	0,007
Нейтрофилы (10 ⁹ /л)	3,38±0,62	4,27±0,11	–	5,62±1,62	0,05
Эозинофилы(10 ⁹ /л)	0,15±0,04	0,02±0,01	0,001	0,08±0,02*	0,05
Базофилы (10 ⁹ /л)	0,02±0,01	0,01±0,01	–	0,01±0,01	–
Моноциты (10 ⁹ /л)	0,20±0,09	0,72±0,18	0,04	0,21±0,11*	–
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	1,52±0,48	3,24±0,46	0,02	2,22±0,25*	–
IgM (г/л)	3,05±0,25	1,42±0,24	0,0007	3,16±0,38**	–
IgG (г/л)	14,55±0,70	14,66±1,64	–	26,71±4,14**	0,0008
IgA (г/л)	2,45±0,18	2,74±0,62	–	7,11±1,21**	0,02
ЦИК (УЕ)	44,65±3,64	50,18±3,24	–	230,14±97,82**	0,0001
Комплемент (ЕД)	65,00±15,00	72,30±32,50	–	20,21±4,38**	0,002
Фагоцитарное число (%)	55,77±1,85	68,22±6,14	–	44,22±1,20**	0,006
Фагоцитарный индекс (ед)	5,12±0,22	5,84±0,32	–	2,74±0,62 *	0,004
НСТ спонт. (%)	8,08±0,25	12,72±1,14	0,007	18,30±2,14*	0,0009
НСТ спонт. (индекс активации)	0,13±0,06	0,28±0,08	–	0,32±0,10	0,05
НСТ индуц. (%)	60,65±8,12	68,12±1,12	–	69,32±3,12	–
НСТ индуц. (индекс активации, ед)	1,52±0,20	1,62±0,16	–	1,58±0,14	–

Примечание: ПЗЛ – практически здоровые лица.

p – уровень статистической значимости различий с ПЗЛ.

Различия между группами (-АТМТ) и (+АТМТ) статистически значимы: * – p<0,05;

** – p<0,005.

Еще одной социально значимой задачей по борьбе с хроническими инфекциями у лиц, находящихся в местах лишения свободы, является лечение сифилиса. При разработке методов сопроводительной терапии сифилиса БС и ИМ исследование проводилось с ориентировкой на наиболее часто встречающиеся в 2006-2009 гг. у данного контингента формы и стадии заболевания. При обследовании больных для лабораторного подтверждения клинического диагноза использовали общепринятые лабораторные методы диагностики: КСР, состоящий из РСК с трепонемным антигеном (ТА) и микрореакции преципитации (МР) с кардиолипиновым антигеном, а также иммуноферментный анализ (ИФА) для выявления специфических антител в реакции с антигеном бледных трепонем.

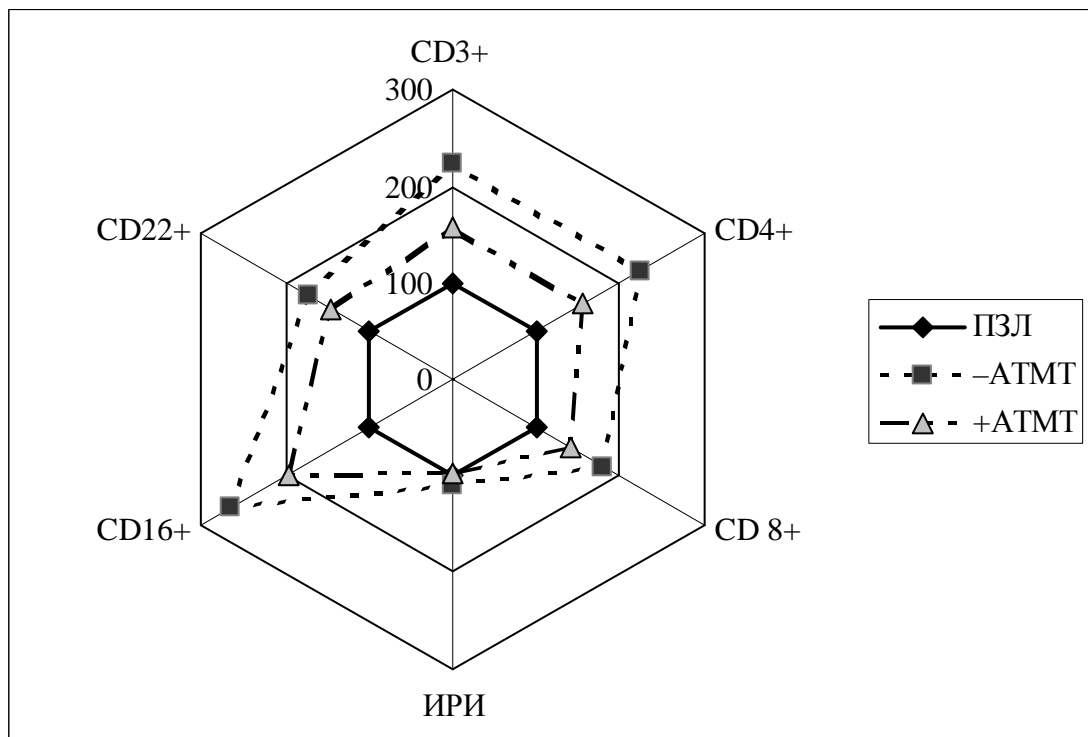


Рисунок 2 – Содержание лимфоцитов различных популяций в крови серопозитивных (+АТМТ) и серонегативных (-АТМТ) больных туберкулезом легких до лечения в сравнении с группой практически здоровых лиц (ПЗЛ)

Из числа больных с первично диагностированным сифилисом у 80,2 % заболевание было выявлено в следственных изоляторах, у большинства больных был диагностирован вторичный сифилис. В ходе обследования у лиц с вторичным сифилисом, поступавших для лечения в учреждения ФСИН РБ (160 больных) проводилось исследование иммунного статуса.

Как видно из таблицы 3, у всех больных в группе лиц с сифилитической инфекцией (вторичный сифилис) прослеживались слабовыраженные тенденции к формированию лейкоцитоза смешанного (нейтрофильно-лимфоцитарного) типа, достоверное возрастание содержания в крови иммуноглобулинов класса М и А, а также циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

У всех больных была выявлена активация поглотительной способности фагоцитов крови: увеличение фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа. При фенотипировании лимфоцитов у больных вторичным сифилисом отмечено некоторое снижение содержания в крови числа Т-хелперов-индукторов (CD4+) и ИРИ (рис. 3).

Концентрация в крови провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β при заболевании значимо возрастала и была сходна по величине у больных скрытым и рецидивным вторичным сифилисом.

Таблица 3 – Показатели иммунного статуса ($M \pm m$) у больных вторичным сифилисом до начала лечения

Показатели иммунограммы	ПЗЛ (n=50)	Больные сифилисом (n=160)	p
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	$5,28 \pm 0,52$	$6,91 \pm 1,12$	–
Нейтрофилы ($10^9/\text{л}$)	$3,38 \pm 0,62$	$4,82 \pm 0,88$	–
Лимфоциты ($10^9/\text{л}$)	$1,52 \pm 0,48$	$1,72 \pm 0,32$	–
IgM (г/л)	$3,05 \pm 0,25$	$3,74 \pm 0,24$	0,04
IgG (г/л)	$14,55 \pm 0,70$	$13,98 \pm 0,76$	–
IgA (г/л)	$2,45 \pm 0,18$	$3,74 \pm 0,24$	0,03
ЦИК (Ед)	$44,65 \pm 3,64$	$128,07 \pm 13,62$	0,04
Комплемент (Ед)	$65,00 \pm 15,00$	$68,12 \pm 11,36$	–
Фагоцитарное число (%)	$55,77 \pm 1,85$	$67,74 \pm 2,72$	0,05
Фагоцитарный индекс (ед)	$5,12 \pm 0,22$	$6,64 \pm 0,32$	0,03
НСТ спонтанный (%)	$8,08 \pm 0,25$	$9,32 \pm 0,82$	–
НСТ спонтанный (индекс активации)	$0,13 \pm 0,06$	$0,22 \pm 0,04$	–
НСТ индуцированный (%)	$60,65 \pm 8,12$	$66,35 \pm 7,78$	–
НСТ индуцированный (индекс активации, ед)	$1,52 \pm 0,20$	$1,64 \pm 0,18$	–
TNF- α (пг/мл)	$35,7 \pm 7,2$	$114,8 \pm 16,4$	0,01
IL-1 β (пг/мл)	$41,8 \pm 16,4$	$167,7 \pm 18,7$	0,002

Примечание: ПЗЛ – практически здоровые лица,
p – уровень статистической значимости различий с ПЗЛ

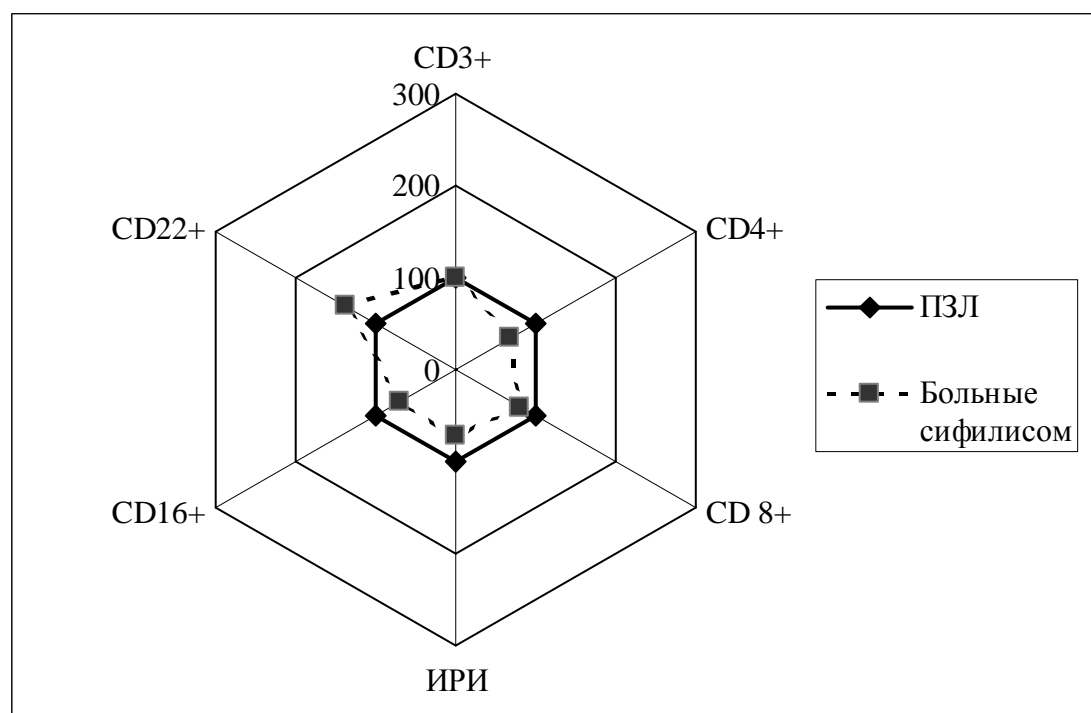


Рисунок 3 – Содержание в крови лимфоцитов различных популяций у больных вторичным сифилисом до начала лечения в сравнении с группой практически здоровых лиц (ПЗЛ)

Таким образом, при иммунологическом обследовании у больных вторичным сифилисом выявляются признаки имеющейся воспалительной реакции с активацией гуморального звена иммунной системы и процессов фагоцитоза (увеличенное содержание в крови IgM, IgA, ЦИК, провоспалительных цитокинов, активация фагоцитоза), которым сопутствует формирование у больных иммунодефицитного состояния преимущественно Т-звена, проявлявшееся достоверным снижением содержания в крови Тх и снижением показателя ИРИ. В целом данные наблюдения соответствуют результатам, полученным при оценке иммунного статуса больных вторичным сифилисом в других исследованиях, в том числе и в проводившихся у контингентов лиц в местах лишения свободы [Сивак В.В. и др., 2003].

Приведенные материалы свидетельствуют о том, что контингенты лиц с социально значимыми хроническими бактериальными инфекциями, такими, как туберкулез, сифилис, получающих в условиях мест лишения свободы лечение массивными дозами антибактериальных препаратов, характеризуются наличием в той или иной мере выраженной иммунологической недостаточности. Данные факты указывают на целесообразность совершенствования методов лечения таких больных с использованием в качестве патогенетических средств терапии препаратов с иммуномодулирующими свойствами.

Лечебные и иммуномодулирующие эффекты *Bacillus subtilis* 3Н при использовании в комплексном лечении больных туберкулезом легких и вторичным сифилисом, находящихся в местах лишения свободы

Клиническое испытание эффективности применения БС в комплексной терапии туберкулеза легких проводилось в период 2001-2004 годов на больных мужского пола в возрасте 20-60 лет на базе противотуберкулезной больницы лечебного учреждения УЕ-394/19 Главного управления ФСИН по РБ. В ходе исследования из числа больных были сформированы две группы по случайно-выборочному методу (единица выборки – человек). Лечение было предложено 40 больным туберкулезом легких с диагнозом «Инфильтративный туберкулез в фазе распада и обсеменения (БК+)». Наблюдавшиеся группы больных были сформированы на базе фтизиопульмонологических отделений учреждения. Контрольную группу составили больные туберкулезом в количестве 40 человек, принимавшие для лечения только препараты химиотерапии согласно утвержденным стандартам и имевшие одинаковую с исследуемой группой степень тяжести заболевания. Исследуемая (основная) группа – больные туберкулезом в количестве 40 человек, получали с первого дня стандартной антибактериальной терапии препарат *Bacillus subtilis* 3Н.

При применении БС в исследуемых группах не было зарегистрировано ни одного случая ухудшения самочувствия больных. Клинические результаты после шести недель лечения характеризовались увеличением в группе пациентов, леченных БС, в сравнении с контрольной, числа больных с позитивной динамикой рентгенологических изменений в очагах туберкулеза (67,5 % против 30 % в

контроле) и прекращением выделения МБТ с мокротой (85 %, в контроле – 70 %), свидетельствующем о закрытии внутрилегочных очагов воспаления и начале текущего рубцевания полостей распада. Количество больных, нуждающихся после 6 недель терапии в назначении повторных курсов лечения, при лечении БС снижалось до 60 % (при 85 % в контрольной). Частота перевода пациентов в группы диспансерного учета из ГДУ I (активный туберкулез) в ГДУ II (туберкулез в стадии затихания) при использовании БС составляла 30 % (12,5% – в контрольной группе), а из ГДУ I и ГДУ II в ГДУ III (излеченный туберкулез) – 10 % (при 2,5 % – в контрольной группе). При этом средние сроки излечения при лечении БС – $74,6 \pm 14,8$ дней, были статистически значимо ($p=0,0001$) ниже, чем в контрольной группе – $186,5 \pm 10,5$ дней. В ходе лечения, как по традиционной схеме, так и с использованием БС, отмечено снижение интенсивности показателей уровня туберкулиновой сенсibilизации (РМ), хотя полной негитивации туберкулиновых реакций не отмечено ни у одного больного. После шести недель лечения традиционным методом сохранение резко положительных реакций отмечено в 15 % случаев, а при использовании *Bacillus subtilis* ЗН в 7,5 % случаев. Эти данные могут свидетельствовать о том, что назначение БС способствует ускоренному обратному развитию у больных очагов специфического воспаления в легких.

В ходе иммунологического обследования, проводившегося через один месяц после начала лечения, было установлено, что проведенное лечение приводило к существенным изменениям в иммунном статусе больных (табл. 4).

Как видно на рис. 4, после традиционного лечения содержание в крови лейкоцитов значимо снижалось до уровня такового у лиц контрольной группы.

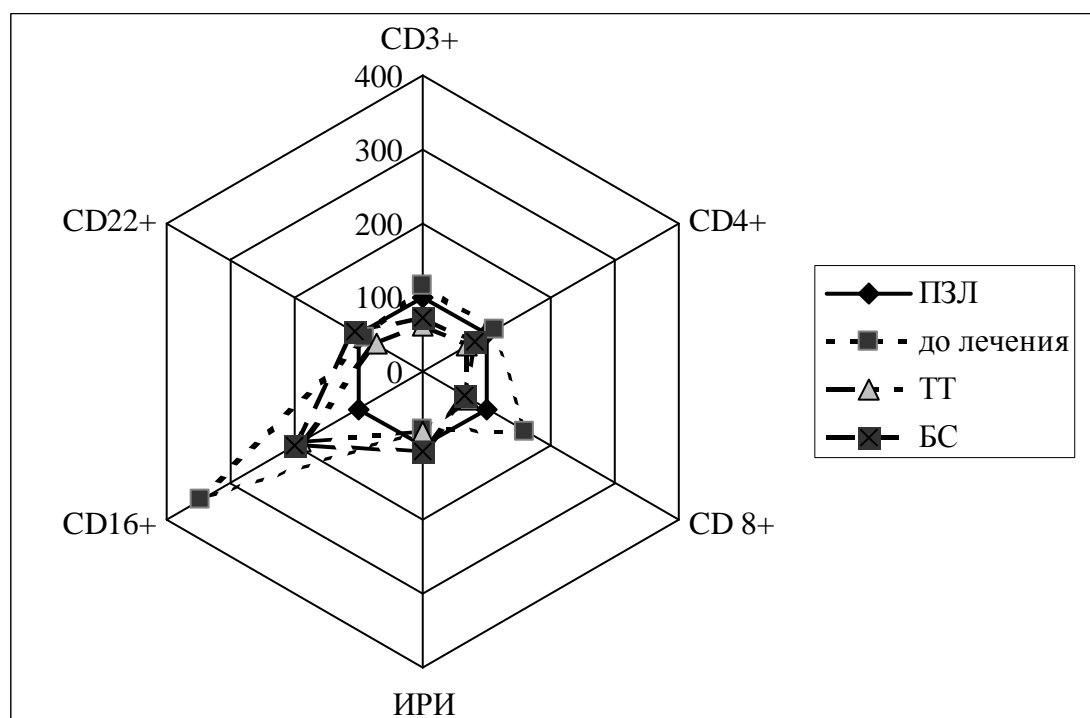


Рисунок 4 – Содержание клеточных популяций в группах больных туберкулезом легких в результате лечения традиционной терапией (ТТ), с использованием *Bacillus subtilis* ЗН (БС) в сравнении с группой практически здоровых лиц (ПЗЛ)

Содержание в крови больных Т-лимфоцитов (CD3+) после лечения также значительно снижалось, и было ниже, чем в группе контроля, хотя это различие было незначимым. Данное снижение было связано с уменьшением концентрации основных Т-клеточных субпопуляций – CD4+ (значимое снижение в сравнении как с группой больных до лечения, так и контрольной) и CD8+ (только в сравнении с нелечеными больными) при сохранении прежних значений ИРИ. Также до уровня контроля снижалось после лечения и число лимфоцитов с маркером ЕКК (CD16+).

Таблица 4 – Изменения показателей иммунного статуса (M±m) у больных туберкулезом легких в местах лишения свободы в результате традиционной терапии (ТТ) и с использованием *Bacillus subtilis* 3Н (БС)

Показатели иммунограммы	ПЗЛ (n=50)	До лечения (n=80)	ТТ (n=40)	p	БС (n=40)	p
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	5,28±0,52	6,49±1,89	3,41±0,56*	0,003	4,60±0,95	–
Нейтрофилы (10 ⁹ /л)	3,38±0,62	3,77±0,11	2,19±0,91	–	2,78±0,88	–
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	1,52±0,48	1,98±0,44	0,92±0,30	–	1,36±0,14	–
IgM (г/л)	3,05±0,25	4,12±0,62	2,72±0,14*	0,05	3,12±1,22	0,005
IgG (г/л)	14,55±0,70	15,71±2,11	13,21±0,38*	–	14,32±1,16	–
IgA (г/л)	2,45±0,18	3,11±1,12	2,74±0,72	–	3,12±0,36*	–
ЦИК (Ед)	44,65±3,64	123,60±9,38**	110,12±21,36*	0,0001	38,24±7,13	0,0001
Комплемент (Ед)	65,00±15,00	64,21±2,12	39,72±8,14	0,0002	46,33±6,22	0,002
Фагоцитарное число (%)	55,77±1,85	64,12±4,22*	68,36±2,11**	–	73,24±3,14**	0,04
Фагоцитарный индекс, ед	5,12±0,22	5,52±1,14	4,81±0,72	–	6,12±0,62*	–
НСТ спонтанный (%)	8,08±0,25	12,72±1,14*	13,22±0,24**	–	10,24±1,18*	–
НСТ спонтанный (индекс активации, ед.)	0,13±0,06	0,28±0,08	0,30±0,06**	–	0,23±0,04*	0,04
НСТ индуцированный (%)	60,65±8,12	68,12±1,12	64,21±4,96	0,04	54,12±3,14	0,003
НСТ индуцированный (индекс активации, ед.)	1,52±0,20	1,62±0,11	1,60±0,21	–	0,84±0,21*	0,004

Примечание: ПЗЛ – практически здоровые лица,

p – уровень статистической значимости различий с исходными данными,

* – различия с ПЗЛ значимы при p<0,05,

** – различия с ПЗЛ значимы при p<0,005

После использования в комплексной терапии больных туберкулезом БС в сравнении с показателями иммунограммы у группы с традиционной терапией отмечено менее выраженное снижение содержания в крови лейкоцитов. Значимо меньшее снижение количества Тх (CD4+) при значимо большем – Тцтл (CD8+)

приводило к возрастанию ИРИ (TCD4+/TCD8+), значимо превышавшего значения такового как в группах больных до лечения и после традиционной терапии, так и в контрольной группе.

У больных, леченых с использованием БС, в отличие от традиционной терапии, нормализовалось содержание в крови ЦИК и отсутствовало значимое в сравнении с таковым до начала лечения снижение активности комплемента. Применение в комплексном лечении туберкулеза БС на поздних сроках наблюдения обеспечивает увеличение числа активных фагоцитов и усиление их резервных возможностей (индуцированный НСТ-тест). Приведенные данные показывают, что использование в комплексе лечебных мероприятий у больных туберкулезом в местах лишения свободы оказывало позитивное влияние на состояние их иммунной системы, проявлявшееся ликвидацией определенных остаточных иммунологических признаков процесса (нормализация содержания в крови ЦИК), повышением активности Т-звена иммунитета (высокие значения ИРИ).

При углубленном исследовании функционально-метаболического состояния фагоцитов было показано, что лечение больных туберкулезом оказывало существенное влияние на клетки фагоцитарного звена иммунной системы. После лечения больных традиционными методами и с использованием БС по комплексу изменений показателей поглотительной активности лейкоцитов можно констатировать стимулирующее влияние на фагоцитоз включения БС в схему лечения туберкулеза.

Показатели спонтанной активации кислородзависимого метаболизма фагоцитов (спонтанный НСТ-тест) у больных той и другой группы продолжали существенно превышать контроль, но при лечении *Bacillus subtilis* 3Н они были значимо ниже, чем в группе традиционной терапии. Подобные результаты могут предполагать наличие противовоспалительного эффекта введения пробиотика в схему терапии туберкулеза. Результаты тестирования у фагоцитов индуцированной НСТ-реакции свидетельствуют, что включение в схему терапии *Bacillus subtilis* 3Н приводило к значимому снижению данного показателя как в сравнении с традиционной терапией, так и с контролем.

Уровень активности фагоцитарной миелопероксидазы оставался повышенным в сравнении с контролем как в той, так и в другой группах проходивших лечение больных, а содержание в фагоцитах катионных белков не отличалось от контроля. Существенные изменения в метаболизме фагоцитов больных туберкулезом, получавших разные варианты лечения, были отмечены при определении активности гидролитических ферментов – фосфатаз. Традиционная терапия приводила к незначительному уменьшению числа клеток с активностью щелочной фосфатазы при значимом снижении ее активности в клетках (низкий СЦК). Использование БС обуславливало значимое (даже в сравнении с контролем) увеличение числа фагоцитов с активностью щелочных фосфатаз и коррекцию уровня цитохимического коэффициента.

Следовательно, к пятому дню лечения применение *Bacillus subtilis* 3Н в комплексе лечебных мероприятий при туберкулезе обеспечивало мобилизационные процессы в плане последующего усиления защитной активности фагоцитарных клеток. Применение в комплексном лечении туберкулеза *Bacillus subtilis* 3Н на поздних сроках наблюдения обеспечивает увеличение числа активных фагоцитов и усиление активности их оксидантных антимикробных систем (результаты оценки активности в индуцированном НСТ-тест и определения содержания миелопероксидазы). Приведенные данные позволяют заключить, что использование в сопроводительной терапии больных туберкулезом легких БС обеспечивает позитивный лечебный эффект в виде сокращения сроков негативации проявлений инфекции и отсутствия осложнений. Такие эффекты сопровождаются определенными иммунокорректирующими эффектами в основном на Т-звено иммунной системы и фагоциты. Последние проявляются стимуляцией поглотительной активности и снижением интенсивности процессов кислородзависимого метаболизма.

Оценка эффективности применения БС в комплексной терапии сифилиса проводилось у 40 лиц с вторичным сифилисом, поступавших в места лишения свободы (контрольная группа – 40 больных с аналогичным диагнозом, получавших традиционное лечение). При лечении больных сифилисом применение БС приводило у подавляющей части больных к ускоренной (в сравнении с официально принятой антибиотикотерапией) негативации комплекса серологических реакций, являющихся основным критерием излеченности пациентов. При этом к девятой неделе терапии у всех больных отмечена негативация результатов иммуноферментного анализа и микропреципитации с трепонемным антигеном, и только в реакции связывания комплемента с трепонемным антигеном позитивная реакция сохранялась до двенадцатой недели терапии у 12,5 % больных (в группе контроля – у 75,0 %). При оценке иммунного статуса больных вторичным сифилисом обследованного контингента показатели иммунного статуса к 6 месяцу традиционного лечения в значительной степени нормализовались. При этом, однако, у ряда пациентов сохранялось некоторое снижение содержания в крови Тх (CD4+-лимфоцитов) и отсутствие полной нормализации ИРИ, повышенная концентрация ЦИК, усиление поглотительной активности фагоцитов, а содержание TNF- α и IL-1 β , хотя и снижалось, но оставалось выше нормального уровня (табл. 5).

В результате применения предложенного метода терапии с использованием БС у больных отмечена более быстрая нормализация ряда показателей иммунного статуса, измененных при вторичном сифилисе. Выявлено более выраженное снижение концентрации IgM и IgA при значимом снижении (до уровня нормы) содержания ЦИК и иммуностимулирующее влияние в виде достоверного возрастания ИРИ за счет увеличения содержания в крови количества Тх (CD4+). Содержание в крови TNF- α и IL-1 β было ниже, чем при традиционной терапии, а концентрация IL-1 β снижалось до нормального уровня, хотя TNF- α оставалась выше нормальной (табл. 5).

Таблица 5 – Изменения показателей иммунного статуса ($M \pm m$) больных вторичным сифилисом в местах лишения свободы в результате традиционной терапии (ТТ) и с использованием *Bacillus subtilis* 3Н (БС) после шести недель лечения

Показатели иммунограммы	ПЗЛ (n=50)	До лечения (n=80)	ТТ (n=40)	p	БС (n=40)	p
Лейкоциты ($10^9/л$)	5,28±0,52	6,91±1,12	6,14±1,12	–	5,00±0,75	0,02
Нейтрофилы ($10^9/л$)	3,38±0,62	4,82±0,88	4,04±0,88	–	3,16±0,12	–
Лимфоциты ($10^9/л$)	1,52±0,48	1,72±0,32	1,64±0,28	–	1,56±0,14	–
IgM (г/л)	3,05±0,25	3,74±0,24*	3,32±0,41	–	3,12±0,22	–
IgG (г/л)	14,55±0,70	13,98±0,76	13,85±0,65	–	14,32±1,16	–
IgA (г/л)	2,45±0,18	3,84±0,18*	2,98±0,46	–	2,12±0,56	0,007
ЦИК (Ед)	44,65±3,64	128,07±13,62**	78,14±4,28**	0,001	38,24±7,13	0,005
Комплемент (Ед)	65,00±15,00	68,12±11,36	39,72±8,14	0,003	46,33±6,22	–
Фагоцитарное число (%)	55,77±1,85	67,74±4,72*	57,14±4,26	–	68,24±3,14*	–
Фагоцитарный индекс (ед)	5,12±0,22	6,64±1,22*	5,49±0,52	–	6,12±0,62*	–
НСТ спонтанный (%)	8,08±0,25	9,32±0,82*	8,77±1,24	–	8,24±1,18	–
НСТ спонтанный (индекс активации, ед)	0,13±0,06	0,28±0,08*	0,30±0,06	–	0,23±0,04	–
НСТ индуцированный (%)	60,65±8,12	66,35±7,78	66,56±8,82	–	68,12±3,14	–
НСТ индуцированный (индекс активации, ед)	1,52±0,20	1,62±0,16	1,59±0,10	–	1,64±0,11	–
TNF- α (пкг/мл)	35,7±7,2	184,9±18,7**	112,7±49,4**	0,02	68,8±2,8*	0,003
IL-1 β , (пкг/мл)	41,8±16,4	178,9±14,6**	98,9±22,8**	0,01	76,6±4,6*	0,001

Примечание: ПЗЛ – практически здоровые лица,

p – уровень статистической значимости различий с исходными данными,

* – различия с ПЗЛ значимы при $p < 0,05$,

** – различия с ПЗЛ значимы при $p < 0,005$

Приведенные данные свидетельствуют, что применение в сопроводительной терапии сифилиса БС обеспечивает иммунокорректирующий эффект и сокращает сроки лечения большинства больных вторичным сифилисом.

Позитивный результат применения БС как средства сопроводительной терапии больных туберкулезом и сифилисом, предотвращающим дисбактериоз, по всей вероятности, складывается из антимикробного и иммуномодулирующего эффектов препарата. С учетом безвредности и низкой стоимости препарата представляется целесообразным использование его в качестве средства сопроводительной терапии больных туберкулезом и сифилисом в условиях пенитенциарной системы.

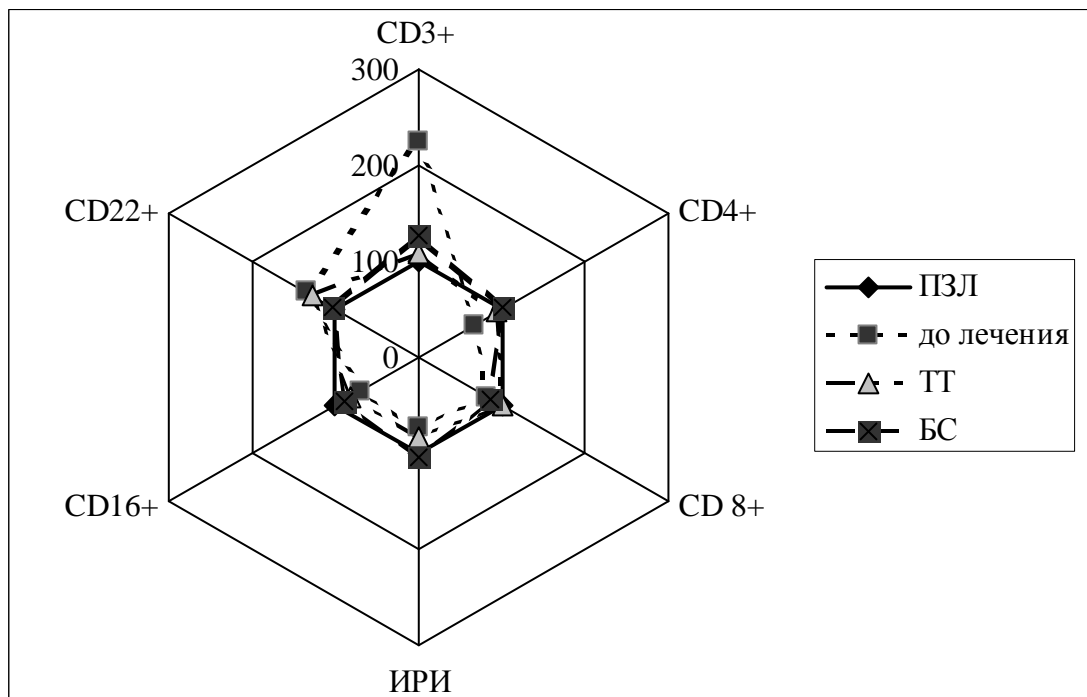


Рисунок 5 – Содержание клеточных популяций в группах больных вторичным сифилисом в результате традиционной терапии (ТТ), с использованием *Bacillus subtilis* 3Н (БС) в сравнении с группой практически здоровых лиц (ПЗЛ)

Возможности применения иммуномодулирующих препаратов при лечении больных туберкулезом легких из групп с различающимися изменениями иммунной реактивности

Применение в комплексе лечения больных туберкулезом легких БС существенно повышает качество проводимой терапии. Однако ввиду достаточной мягкости и ограниченности иммуностропной активности этого препарата для усиления воздействия на иммуногенез возникает необходимость дополнения подобной терапии назначением классических иммуномодуляторов. Ввиду этого было проведена оценка возможностей использования при сопроводительной терапии больных туберкулезом самостоятельно и в комбинации с БС ряда препаратов и средств со свойствами иммуномодуляторов. При апробировании эффективности применения в качестве средства иммунокорректора при сопроводительной терапии легочного туберкулеза БЛ, исследования были проведены в процессе лечения 97 из различных групп больных туберкулезом. Первоначально при определении оптимальной лечебной дозы препарата БЛ исследование проводили в ходе лечения 120 больных (включая контрольные группы) активным туберкулезом легких. В контрольной группе (80 пациентов) проводилась традиционная терапия, а у 40 пациентов в лечении был использован БЛ в дозах 250 нг (БЛ 25) и 500 нг (БЛ 50) – по 20 больных в группе. В ходе проведения исследования при клиническом обследовании больных среди пациентов, получавших БЛ, не зарегистрировано ни одного случая ухудшения самочувствия от

применения препарата. При клинической оценке эффективности результатов сопроводительной терапии было установлено, что применение в комплексной терапии БЛ способствовало существенному улучшению клинико-лабораторных показателей состояния больных после первого курса лечения.

После шести недель лечения положительная динамика рентгенологических изменений в очагах туберкулеза отмечалась у 70 % (БЛ 50) – 80 % (БЛ 25) больных (при традиционной терапии – у 30 %), а прекращение выделения МБТ с мокротой – у 90 % (БЛ 50) – 95 % (БЛ 25) против 70 % в контрольной группе. По результатам комплексного клинического обследования в течение года при лечении с БЛ существенно уменьшилось число больных, нуждающихся в повторных курсах комплексной терапии (с 85 % до 50 – 55 %).

При использовании сопроводительной терапии с БЛ значительно возрастала частота перевода пациентов в группы диспансерного наблюдения из ГДУ I (активный туберкулез) в ГДУ II (туберкулез в стадии затихания) и ГДУ III (излеченный туберкулез) с 12,5 % до 35 – 40 %. Средние сроки таких переводов статистически значимо сократились со $(186,5 \pm 10,5)$ дней при традиционной терапии до $(64,8 \pm 10,8)$ и $(62,5 \pm 11,5)$ дней при лечении с включением БЛ 25 и БЛ 50, соответственно.

При иммунологическом обследовании в ходе оценки иммунного статуса у больных до лечения и после проведения традиционной терапии выявлялись изменения, соответствовавшие таковым, полученным в ходе изучения иммуномодулирующих свойств БС (табл. 4). При использовании в лечении БЛ у больных данных групп в отличие от пациентов группы леченых без применения препарата отмечено сохранение лейкоцитоза при усилении лимфоцитоза и Т-лимфоцитоза, снижение концентрации ЦИК и снижение поглотительной активности фагоцитов (табл. 6).

Более конкретные материалы о характере иммуномодулирующего действия БЛ при туберкулезе были получены при сравнении динамических изменений иммунограммы больных при разных вариантах лечения. Так как изменения ключевых показателей иммунограммы в процессе лечения у отдельных больных во всех группах имели разнонаправленный характер, нами был проведен анализ характера данных изменений величины отдельных показателей в разных группах пациентов. Изменения величины показателя иммунограммы считали значимыми в том случае, если они отличались от нормальных или различались в динамике не менее, чем на 20 %.

С учетом того, что в группах леченых больных в наибольшей степени изменениям были подвержены показатели содержания в крови лимфоцитов, была проведена оценка взаимосвязи разных вариантов их изменений с исходными показателями иммунного статуса пациентов.

Таблица 6 – Изменения показателей иммунного статуса ($M \pm m$) больных туберкулезом в местах лишения свободы в результате традиционной терапии (ТТ) и с использованием рекомбинантного интерлейкина-1 β в дозах 250 нг (БЛ 25) и 500 нг (БЛ 50)

Показатели иммунограммы	ПЗЛ (n=50)	До лечения (n=120)	После лечения				
			ТТ (n=80)	БЛ 25 (n=20)	p	БЛ 50 (n=20)	p
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	5,28 \pm 0,52	8,26 \pm 1,32*	6,38 \pm 1,24	8,14 \pm 1,32*	–	8,26 \pm 0,98	–
Лимфоциты ($10^9/\text{л}$)	1,52 \pm 0,48	3,24 \pm 0,98*	2,94 \pm 0,56*	3,64 \pm 0,16**	0,05	4,36 \pm 0,32**	0,02
IgM (г/л)	3,05 \pm 0,25	1,34 \pm 0,35*	1,42 \pm 0,24*	1,18 \pm 0,26*	–	1,22 \pm 0,25*	–
IgG (г/л)	14,55 \pm 0,70	13,72 \pm 1,64	14,66 \pm 1,64	13,26 \pm 1,18	–	13,62 \pm 1,13	–
IgA (г/л)	2,45 \pm 0,18	2,24 \pm 0,62	2,74 \pm 0,62	2,41 \pm 0,95	–	2,62 \pm 0,71	–
ЦИК (Ед)	44,65 \pm 3,64	59,52 \pm 6,12*	50,18 \pm 3,24*	29,62 \pm 7,22*	0,001	24,43 \pm 5,33**	0,0006
Комплемент (Ед)	65,00 \pm 15,00	68,12 \pm 11,36	64,38 \pm 12,63	64,18 \pm 10,32	–	66,34 \pm 18,65	–
Фагоцитарное число (%)	55,77 \pm 1,85	59,92 \pm 3,42	62,28 \pm 2,14*	58,76 \pm 4,34*	–	68,14 \pm 3,18*	–
Фагоцитарный индекс (ед)	5,12 \pm 0,22	5,84 \pm 0,32*	6,71 \pm 0,84*	5,17 \pm 0,32	–	3,82 \pm 0,36**	0,003

Примечание: ПЗЛ – практически здоровые лица,
 p – уровень статистической значимости различий с группой ТТ,
 * – различия с ПЗЛ значимы при $p < 0,05$,
 ** – различия с ПЗЛ значимы при $p < 0,01$

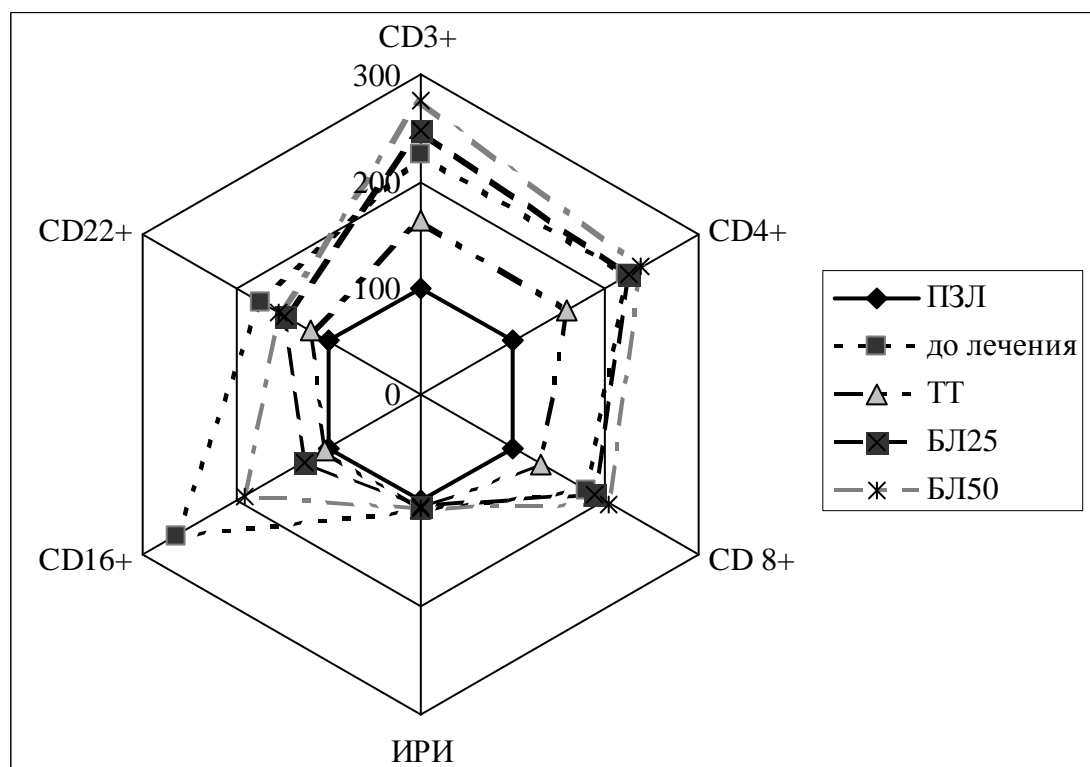


Рисунок 6 – Содержание клеточных популяций в группах больных туберкулезом в результате традиционного лечения (ТТ) и с использованием рекомбинантного интерлейкина-1 β в дозах 250 нг (БЛ 25) и 500 нг (БЛ 50) в сравнении с группой практически здоровых лиц (ПЗЛ)

Как видно из приведенных материалов (табл. 7), если традиционное лечение больных сопровождалось преимущественно снижением содержания в крови как лимфоцитов, так и лейкоцитов в целом (соответственно у 50 % и 55 % обследованных больных), то включение в лечебную схему БЛ приводило к увеличению числа пациентов, у которых в результате лечения концентрация лимфоцитов и лейкоцитов в крови возрастала. Такая закономерность в еще большей степени касалась концентрации Т(СD3+)-, в меньшей – В(СD22+)-лимфоцитов, и не проявлялась со стороны естественных киллерных клеток (СD16+ клетки). При изучении фонового состояния иммунной системы пациентов при разнонаправленных изменениях содержания лимфоцитов под влиянием БЛ было установлено, что до начала лечения с использованием БЛ у больных с последующей стимуляцией или угнетением лимфопоэза ряд показателей иммунограммы существенно различался.

Таблица 7 – Показатели иммунного статуса ($M \pm m$) больных туберкулезом до лечения при последующей различающейся динамике содержания в крови лимфоцитов при лечении с использованием рекомбинантного интерлейкина-1 β

Показатели иммунограммы	ПЗЛ (n=50)	В процессе лечения содержание в крови лимфоцитов:			
		не снижается (n=33)	p	снижается (n=7)	p
Лейкоциты (10^9 /л)	5,28±0,52	8,11±1,24	0,003	10,54±3,82	0,0001
Лимфоциты (10^9 /л)	1,52±0,48	2,96±0,32	0,02	4,54±0,95*	0,0007
СD3+ (10^9 /л)	1,15±0,22	2,36±0,38	0,05	3,24±0,44*	0,001
СD4+ (10^9 /л)	0,72±0,09	1,52±0,24	0,001	2,38±0,33*	0,002
СD 8+ (10^9 /л)	0,48±0,02	0,82±0,38	–	0,85±0,32	–
СD4 / СD 8	1,71±0,26	1,85±0,26	–	2,22±0,44	–
СD16+(10^9 /л)	0,36±0,09	0,95±0,42	0,04	1,35±0,75	0,04
СD22+(10^9 /л)	0,22±0,07	0,36±0,12	–	0,76±0,13*	0,003
IgM (г/л)	3,05±0,25	1,39±0,35	0,002	0,74±0,12*	0,0006
IgG (г/л)	14,55±0,70	13,92±1,78	–	12,74±2,43	–
IgA (г/л)	2,45±0,18	2,22±0,72	–	3,10±0,55	–
ЦИК (ед)	44,65±3,64	61,54±5,14	0,007	37,24±6,92**	–
Комплемент (ед)	65,00±15,00	71,14±12,26	–	65,71±11,36	–
Фагоцитарное число (%)	55,77±1,85	60,38±3,29	–	56,24±5,21	–
Фагоцитарный индекс (ед)	5,12±0,22	6,32±0,58	0,05	4,73±0,73*	–

Примечание: ПЗЛ – практически здоровые лица,

p – уровень статистической значимости различий с ПЗЛ,

* – различия между группами с разной динамикой изменения лимфоцитов значимы при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$

Пациенты, у которых лечение с БЛ вызывало увеличение содержания в крови лимфоцитов или не изменяло уровень их содержания, до лечения имели место

достоверно выраженные лейкоцитоз и лимфоцитоз, обусловленный преимущественно увеличением содержания Т-хелперов (CD4+) и ЕКК (CD16+). При этом у них отмечено сниженное содержание в крови IgM, повышенное - ЦИК и усиление поглотительной активности фагоцитов крови (увеличенное фагоцитарное число). Больных, у которых применение БЛ вызывало снижение числа циркулирующих лимфоцитов, в сравнении с другими пациентами характеризовало изначально достоверно еще более высокое содержание клеток общего пула лимфоцитов и основных их популяций (Т-лимфоциты – в основном за счет возрастания числа клеток субпопуляции Т-хелперов, В-лимфоциты). При этом количество лимфоцитов и их популяций, несмотря на снижение в ходе лечения, оставалось выше нормального. У данной группы больных также отмечено низкое содержание в крови IgM, сниженная концентрация ЦИК и подавленная поглотительная активность фагоцитов (сниженное фагоцитарное число).

Как указывалось выше, применение БЛ при сопроводительной терапии больных туберкулезом в целом сопровождалось снижением показателей поглотительной активности фагоцитов крови (фагоцитарный индекс). При более подробном анализе данного процесса было установлено, что проявления угнетающего влияния БЛ на поглотительную активность фагоцитов в группах больных возрастает по мере увеличения лечебной дозы препарата. При этом активирующее влияние БЛ на поглотительную способность фагоцитов проявляется только у пациентов с изначально сниженными показателями поглотительной активности фагоцитов, восстанавливая их величину до нормального уровня (табл. 8).

Таблица 8 – Величины фагоцитарного индекса (ФИ) лейкоцитов крови больных туберкулезом до и после лечения с использованием рекомбинантного интерлейкина-1β в дозах 250 нг (БЛ 25) и 500 нг (БЛ 50)

Лечение	ФИ при лечении возрастает			ФИ при лечении не возрастает		
	до лечения	после лечения	р	до лечения	после лечения	р
БЛ 25 (n=20)	3,77±0,71	5,73±0,77	0,03	5,64±0,56	5,03±0,44	–
БЛ 50 (n=20)	4,40±0,38	4,75±0,55	–	5,22±0,42	3,97±0,55	0,04

Примечание: р – уровень статистической значимости различий

В то же время в группах больных с неизменной или повышенной поглотительной активностью фагоцитов лечение с использованием БЛ в дозе 250 нг не оказывает значимого влияния на показатели этой активности, а в дозе 500 нг вызывает значимое снижение.

Приведенные данные показали, что использование БЛ в качестве средства сопроводительной терапии обеспечивает клинический эффект в виде ускорения разрешения воспалительного процесса в очагах и негативации результатов бактериологического обследования пациентов. Назначение БЛ обеспечивало у больных стимуляцию преимущественно Т-звена иммунной системы, участвующего в процессах формирования протективного в отношении микобактерий клеточного иммунитета, было сопряжено со снижением уровня ЦИК, участвующих в

иммунопатологических проявлениях туберкулеза, что в целом соответствует имеющимся представлениям о механизмах иммунорегулирующего действия цитокина ИЛ-1. Данное действие примерно в равной мере выражено у БЛ в дозах 250 нг и 500 нг. Однако в дозе 500 нг препарат вызывает угнетение поглотительной активности фагоцитирующих клеток крови, ввиду чего, по нашему мнению, более рациональным в качестве средства сопроводительной терапии при туберкулезе является применение БЛ в дозе 250 нг.

При лечении туберкулеза БЛ проявляет достаточно высокую эффективность, как при самостоятельном, так и при комбинированном с БС использовании. Однако, недостатками этих методов сопроводительной терапии выступают инъекционный путь введения препарата, необходимость постоянного иммунологического контроля в ходе лечения больного, а также высокая стоимость препарата. С учетом этого нами была изучена возможность и целесообразность использования для патогенетической терапии туберкулеза в условиях пенитенциарной системы комбинации БС с другим, более дешевым, таблетированным иммуномодулятором, препаратом оксиметилурацил (ИМ). С этой целью из числа обследованных у 80 больных терапия проводилась традиционными методами – назначением для лечения туберкулеза только препаратов химиотерапии согласно утвержденным стандартам. Во второй и третьей группах (по 40 пациентов в каждой) в качестве средств сопроводительной терапии назначали БС и БС в комплексе с оксиметилурацилом.

По результатам комплексного клинического обследования больных туберкулезом легких в динамике лечения в течение года была установлена эффективность проведения сопроводительной терапии с БС и ИМ: возрастало число пациентов с позитивной динамикой трансформации воспалительных очагов в легких, ускоренной ликвидацией признаков системного воспалительного процесса и элиминации из организма возбудителя (табл. 9).

Таблица 9 – Клинические показатели эффективности лечения больных туберкулезом легких в группах с традиционной (ТТ) и сопроводительной терапией препаратом *Bacillus subtilis* 3Н (БС) в течение года наблюдения

Клинические критерии		ТТ (n=40)		БС (n=40)	
		Абс.	%	Абс.	%
Назначение больным после 6 недель терапии повторных курсов лечения		34	85,0	24	60*
Перевод больных туберкулезом в группы диспансерного учета (ГДУ)	Из ГДУ I в ГДУ II	5	12,5	12	30
	Из ГДУ I и II в ГДУ III	1	2,5	4	10
Всего		40	100	40	100
Средние сроки перевода в днях	Из ГДУ I в ГДУ II	62,8±12,2		42,8±10,2*	
	Из ГДУ I и II в ГДУ III	186,5±10,5		74,6±14,8**	

Примечание: * – различия с группой ТТ значимы при $p < 0,05$,

** – различия с группой ТТ значимы при $p = 0,001$

Существенно уменьшалось число больных, нуждающихся в повторных курсах комплексной терапии. Частота перевода пациентов в группы диспансерного наблюдения (ГДУ) из ГДУ I (активный туберкулез) в ГДУ II (туберкулез в стадии затихания) и ГДУ III (излеченный туберкулез) при использовании сопроводительной терапии значительно возростала, а средние сроки таких переводов сокращались, причем число переведенных из ГДУ I в ГДУ II – возростало достоверно при терапии с БС и ИМ, а в ГДУ III – для того и другого варианта сопроводительной терапии. При сравнении результатов иммунологического обследования больных, получавших традиционное лечение и леченых с использованием БС и ИМ были получены следующие данные (табл. 10).

Таблица 10 – Изменения показателей иммунного статуса ($M \pm m$) больных туберкулезом легких в местах лишения свободы в результате традиционного (ТТ), лечения с использованием *Bacillus subtilis* 3Н (БС) и *Bacillus subtilis* 3Н в комплексе с оксиметилурацилом (БС+ИМ)

Показатели иммунограммы	ПЗЛ (n=50)	До лечения (n=160)	После лечения		
			ТТ (n=80)	БС (n=40)	БС+ИМ (n=40)
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	5,28±0,52	8,26±1,32 *1	4,91±0,56 **2	5,00±0,75 *2	6,38±0,84 *3
Нейтрофилы ($10^9/\text{л}$)	3,38±0,62	4,27±0,11 *1	3,32±1,12	3,12±1,62	3,24±1,18
Лимфоциты ($10^9/\text{л}$)	1,52±0,48	3,24±0,98 *1	1,62±0,30 *2	1,76±0,14 *2	2,94±0,76 *1, *3, *4
IgM (г/л)	3,05±0,25	1,34±0,35 **1	1,12±0,14 **1	1,52±0,22 **1, *3	1,42±0,24 **1
IgG (г/л)	14,55±0,70	13,72±1,64	13,21±2,38	14,32±1,16	14,66±1,64
IgA (г/л)	2,45±0,18	2,24±0,62	2,74±0,72	3,12±0,56	2,74±0,62
ЦИК (ед)	44,65±3,64	59,52±6,12 **1	110,12±21,36 **1, **2	38,24±7,13 *2, **3	50,18±3,24 **3, *4
Комплемент (ед)	65,00±15,00	68,12±11,36	39,72±8,14	46,33±6,22	64,38±12,63
Фагоцитарное число (%)	55,77±1,85	59,92±3,42	62,36±4,11 *1	73,24±3,14 **1, **2, *3	62,28±2,14 *1, *4
Фагоцитарный индекс (ед)	5,12±0,22	5,84±0,32 *1	4,81±0,72	6,12±0,62 *1	6,71±0,84 *1, *3
НСТ спонтанный (%)	8,08±0,25	12,72±1,14 **1	13,22±0,24 **1	12,24±1,18 **1	9,14±1,18 *2, **3, *4
НСТ спонтанный (индекс активации, ед)	0,13±0,06	0,28±0,08 *1	0,30±0,06 *1	0,23±0,04	0,15±0,02 *2, *3, *4
НСТ индуцированный (%)	60,65±8,12	68,12±1,12	64,21±4,96	64,12±3,14	72,18±6,32 *3, *4
НСТ индуцированный (индекс активации, ед)	1,52±0,20	1,62±0,16	1,59±0,10	1,64±0,11	1,98±0,22 *1, *3, *4

Примечание: ПЗЛ – практически здоровые лица,

* – различия значимы при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,005$: 1 – в сравнении с ПЗЛ, 2 – в сравнении с исходными данными, 3 – в сравнении с ТТ, 4 – в сравнении с БС

Дополнительное подключение к сопроводительной патогенетической терапии иммуномодулятора ИМ приводило к тому, что у больных данной группы среднее содержание в крови лейкоцитов нормализовалось, но было выше, чем в группе

традиционно леченых пациентов. При этом число циркулирующих лимфоцитов при использовании ИМ сохранялась повышенным и было больше таковой при традиционной терапии и терапии только с БС. При этом содержание зрелых периферических Т(СD3+) - лимфоцитов также было выше контрольного уровня при не отличающихся от нормы уровнях клеток основных субпопуляций – Тх (СD4+) и Тцтл (СD8+) при нормальных значениях иммунорегуляторного индекса. Содержание ЕКК (СD16+) нормализовалось, а В-лимфоцитов – оставалось в пределах нормальных показателей (рис. 7). Уровень содержания в крови ЦИК и активности комплемента при сопроводительной терапии с ИС и БС были такими же, как и при использовании только БС: содержание ЦИК снижалось, а активность комплемента повышалась в сравнении с показателями у больных, не получавших патогенетической терапии.

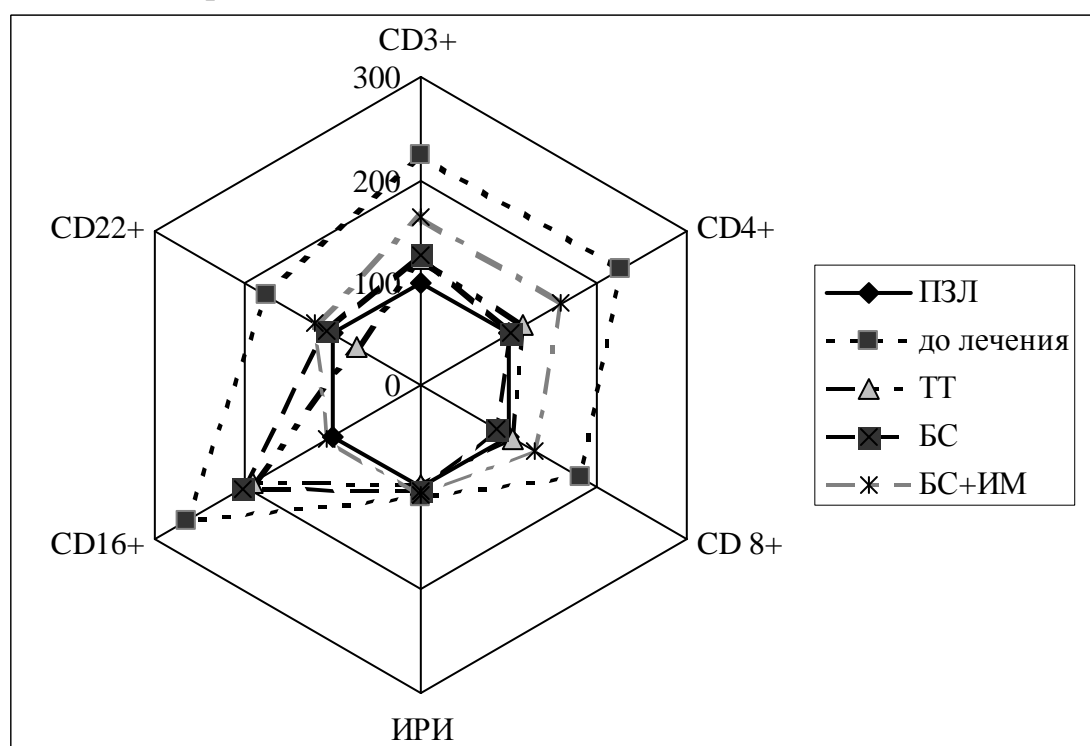


Рисунок 7 – Содержание клеточных популяций в группах больных туберкулезом в результате традиционного (ТТ) и лечения с использованием *Bacillus subtilis* 3H (БС) и *Bacillus subtilis* 3H вместе с оксиметилурацилом (БС+ИМ) в сравнении с группой практически здоровых лиц (ПЗЛ)

При этом назначение ИМ оказывало существенное влияние на показатели функционально-метаболической активности фагоцитов крови: снимало вызываемое БС возрастание числа активных фагоцитов (сниженный фагоцитарный показатель) при некотором повышении интенсивности процессов фагоцитоза (увеличение фагоцитарного числа), нормализовало уровень спонтанной активации кислородзависимого метаболизма фагоцитов (спонтанный НСТ-тест) и при этом – достоверно усиливало уровень его активации, индуцируемой процессом фагоцитоза (индуцированный НСТ-тест).

В целом иммунотропные эффекты включения в комплекс лечения больных туберкулезом легких ИМ можно охарактеризовать как стимуляцию процессов

иммунопоза (увеличение содержания лимфоцитов, Т-лимфоцитов) на фоне достаточно выраженного снижения активности явлений воспаления (нормализация показателей спонтанного НСТ-теста фагоцитов и содержания ЕКК; ускоренная негативация результатов туберкулиновых проб) при сохранении и даже усилении стимулирующего влияния БС на защитную активность фагоцитов (повышенная интенсивность поглощения объектов, усиленная активация кислородзависимого метаболизма в процессе фагоцитоза, отсутствие увеличения содержания в крови ЦИК).

Таким образом, применение в сопроводительной терапии ИМ дополнительно стимулировало Т-лимфоцитарное звено иммунной системы, оказывало стабилизирующее влияние на фагоциты и обуславливало возрастание их антимикробного потенциала, что сопровождалось ускоренной элиминацией микобактерий, более быстрым снятием воспалительных явлений в очагах и в конечном итоге снижением сроков обратного развития воспалительного процесса и выздоровления больных.

Как следует из полученных нами материалов, при лечении больных туберкулезом легких с использованием сопроводительной терапии БЛ и ИМ, несмотря на определенные различия в иммуномодулирующем действии, обеспечивает сходные иммунологические и клинические результаты. Можно заключить, что использование как БЛ, так и ИМ, является достаточно безопасным и эффективным методом сопроводительной терапии больных туберкулезом легких, позволяющим улучшить качество их лечения.

Как уже указывалось ранее, в ходе диагностики туберкулеза при исследовании иммунной реактивности в отношении МБТ среди 90 больных туберкулезом легких была выявлена группа из 27 серопозитивных (+АТМТ) - пациентов с формирующимся гуморальным типом иммунного ответа на антигены МБТ, слабо протективным в отношении возбудителей туберкулеза и сопутствующим тяжелому течению заболевания. С учетом целесообразности проведения направленной медикаментозной иммунокоррекции в лечении данной группы больных нами был использован БЛ в дозе 250 нг.

В процессе лечения больных с формированием гуморального иммунного ответа на МБТ при использовании БЛ после шести недель терапии у всех пациентов содержание в крови АТМБ сохранялось на уровне «критического» или «сомнительного», но при этом существенно снижалось: значения ОП в ИФА снижались с $(0,97 \pm 0,31)$ ед. до $(0,39 \pm 0,25)$ единиц. При этом концентрация TNF- α в крови у этих больных становилась выше нормальной и составила $(64,5 \pm 6,5)$ против $(35,7 \pm 7,2)$ пг/мл у здоровых.

После шести недель терапии с подключением БЛ (табл. 11) у больных отмечена тенденция к снижению лейкоцитоза за счет уменьшения содержания в крови нейтрофильных лейкоцитов при достоверном возрастании числа мононуклеарных лейкоцитов – лимфоцитов и моноцитов. Увеличение содержания циркулирующих в крови лимфоцитов обеспечивалось за счет достоверного роста количества Т

(CD3+)- лимфоцитов при равном возрастании CD4+ и CD8+ клеток. Содержание ЕКК в процессе лечения при этом значимо снижалось. Выраженное снижение в крови концентрации IgM, IgG и IgA нормализацией содержания ЦИК и возрастанием до уровня нормы активности комплемента. Данным изменениям сопутствовала стимуляция поглотительной активности фагоцитов, которая становилась достоверно выше нормальной, на фоне снижения спонтанной активации кислородзависимого метаболизма лейкоцитов (табл. 11).

Таблица 11 – Показатели иммунного статуса (M±m) больных туберкулезом легких в группе серопозитивных больных (+АТМТ) до и после шести недель лечения с использованием рекомбинантного интерлейкина-1β

Показатели иммунограммы	ПЗЛ	До лечения	После лечения	p
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	5,28±0,52	8,14±0,98**	7,94±0,72*	–
Нейтрофилы (10 ⁹ /л)	3,38±0,62	5,62±0,62*	4,27±0,11*	–
Эозинофилы(10 ⁹ /л)	0,15±0,04	0,08±0,02*	0,04±0,02**	0,04
Базофилы (10 ⁹ /л)	0,02±0,01	0,01±0,01	0,01±0,01	–
Моноциты (10 ⁹ /л)	0,20±0,09	0,21±0,11	0,72±0,18**	0,007
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	1,52±0,48	2,22±0,25	3,64±0,56**	0,008
CD3+ (10 ⁹ /л)	1,15±0,22	1,82±0,36*	2,84±0,52**	0,01
CD4+ (10 ⁹ /л)	0,72±0,09	1,12±0,29*	1,62±0,56*	–
CD 8+ (10 ⁹ /л)	0,48±0,02	0,68±0,04	0,90±0,39	–
CD4 / CD 8	1,71±0,26	1,66±0,08	1,80±0,28	–
CD16+(10 ⁹ /л)	0,36±0,09	0,71±0,04*	0,45±0,11	–
CD22+(10 ⁹ /л)	0,22±0,07	0,32±0,11	0,32±0,12	–
IgM (г/л)	3,05±0,25	3,16±0,38	1,42±0,24**	0,006
IgG (г/л)	14,55±0,70	26,71±4,14**	14,66±1,64	0,001
IgA (г/л)	2,45±0,18	7,11±2,21**	2,74±0,62	0,0001
ЦИК (y.e.)	44,65±3,64	230,14±97,82**	50,18±3,24	0,0001
Комплемент (ед.)	65,00±15,00	20,21±4,38**	72,30±32,50	0,0002
Фагоцитарное число (%)	55,77±1,85	44,22±1,20**	68,22±6,14*	0,004
Фагоцитарный индекс (ед)	5,12±0,22	2,74±0,62**	5,84±0,32*	0,0002
НСТ спонт. (%)	8,08±0,25	18,30±2,14**	12,72±1,14**	0,006
НСТ спонт. (индекс активации, ед)	0,13±0,06	0,32±0,10*	0,28±0,08*	–
НСТ индуц. (%)	60,65±8,12	69,32±3,12	68,12±1,12	–
НСТ индуц. (индекс активации, ед)	1,52±0,20	1,58±0,14	1,62±0,16	–

Примечание: ПЗЛ – практически здоровые лица,

p – уровень статистической значимости различий до и после лечения,

* – различия с ПЗЛ значимы при p<0,05,

** – различия с ПЗЛ значимы при p<0,005

При клинико-лабораторном обследовании после шести недель лечения у больных из данной группы отмечено прекращение выделения микобактерий с

мокротой (11 больных – более 40 %) и положительная динамика рентгенографических изменений в очагах туберкулеза (9 больных – 33 %).

Таким образом, применение в комплексной терапии больных туберкулезом легких при формировании гуморального варианта приобретенного иммунитета БЛ корригирует течение процессов иммуногенеза и улучшает результаты лечения.

Параллельно с БЛ в процессе лечения больных туберкулезом легких были исследованы возможности использования пищевой добавки комплекса факторов растительного происхождения (КФРП), способного снижать остроту течения оппортунистических инфекций, соматической патологии, состоящего из недорогих, доступных компонентов без использования спирта и наркотических веществ.

Группы больных – добровольцев получали в процессе лечения туберкулезом в качестве средства сопроводительной терапии БЛ и КФРП. Было установлено, что спустя 6 месяцев проводимой терапии в группе пациентов, получавших только традиционное лечение, положительная динамика отмечена в 63,3 % случаев (у 19 пациентов из 30). Рентгенографическое исследование 8 испытуемых (26,7 %) не выявило признаков положительной динамики процесса, в то время как у 3 пациентов (10 %) было отмечено нарастание тяжести заболевания, проявляющееся усилением инфильтрации и увеличением размеров полости распада. Традиционное лечение не позволило достичь верифицируемого абацилирования у трети пациентов (табл. 12).

Таблица 12 – Изменения показателей иммунного статуса ($M \pm m$) больных туберкулезом в местах лишения свободы в результате традиционной терапии (ТТ) и лечения с использованием рекомбинантного интерлейкина-1 β в дозе 250 нг (БЛ 25) и КФРП

Показатели иммунограммы	ПЗЛ (n=50)	До лечения (n=80)	После лечения (шесть недель)		
			ТТ (n=30)	БЛ 25 (n=20)	КФРП (n=30)
Лейкоциты (10^9 /л)	5,28 \pm 0,52	8,26 \pm 1,32*1	6,38 \pm 1,24	8,14 \pm 1,32*1	8,62 \pm 0,39*1,*3
Лимфоциты (10^9 /л)	1,52 \pm 0,48	3,24 \pm 0,98*1	2,94 \pm 0,76*1	3,64 \pm 0,56*1	3,46 \pm 0,21*1
CD3+ (10^9 /л)	1,15 \pm 0,22	2,58 \pm 1,12	1,88 \pm 0,52*1	2,84 \pm 0,42 *1,**3	2,21 \pm 0,12**1
CD4+ (10^9 /л)	0,72 \pm 0,09	1,61 \pm 0,44**1	1,14 \pm 0,39*1	1,62 \pm 0,56*1	1,37 \pm 0,09*1
CD 8+ (10^9 /л)	0,48 \pm 0,02	0,86 \pm 0,42	0,62 \pm 0,38	0,90 \pm 0,39	0,84 \pm 0,06*1
CD16+ (10^9 /л)	0,36 \pm 0,09	0,95 \pm 0,42*1	0,38 \pm 0,24	0,45 \pm 0,11	0,47 \pm 0,03
IgM (г/л)	3,05 \pm 0,25	1,34 \pm 0,35**1	1,42 \pm 0,24**1	1,18 \pm 0,26**1	1,15 \pm 0,11**1
IgG (г/л)	14,55 \pm 0,70	13,72 \pm 1,64	14,66 \pm 1,64	13,26 \pm 1,18	13,79 \pm 1,29
IgA (г/л)	2,45 \pm 0,18	2,24 \pm 0,62	2,74 \pm 0,62	2,41 \pm 0,95	2,63 \pm 0,17
Фагоцитарное число (%)	55,77 \pm 1,85	59,92 \pm 3,42	62,28 \pm 2,14*1	58,76 \pm 4,34	67,30 \pm 1,36 **1,*2,**4
Фагоцитарный индекс (ед)	5,12 \pm 0,22	5,84 \pm 0,32*1	6,71 \pm 0,84*1	5,17 \pm 0,32	6,72 \pm 0,12 **1,*4

Примечание: ПЗЛ – практически здоровые лица,

* – различия значимы при $p < 0,05$, ** – различия значимы при $p < 0,005$: 1 – в сравнении с ПЗЛ, 2 – в сравнении с исходными данными, 3 – в сравнении с ТТ, 4 – в сравнении с БЛ25

Использование БЛ улучшило наблюдаемую картину, однако в 4 случаях из 20 (20 %) сочетание иммуномодулятора и стандартной терапии не было эффективным, а в 3 случаях (15 %) было отмечено нарастание тяжести процесса. Кроме того, у 2 пациентов, несмотря на улучшение рентгенологической картины, продолжалось выделение микобактерий с мокротой.

Применение КФРП совместно со стандартной терапией позволило существенно улучшить результаты. Положительная рентгенологическая динамика (рассасывание инфильтрата, закрытие полости распада) зарегистрировано в 87 % случаев, отсутствие динамики – в 13 %, причем у всех 30 пациентов прекратилось выделение микобактерий с мокротой.

Таким образом, дополнение стандартной терапии КФРП позволяет существенно улучшить результаты лечения как за счет повышения числа положительных результатов (на 25 % по сравнению со стандартным курсом и на 22 % по сравнению с комбинацией стандартный курс + иммуномодулятор), достижения 100% абациллирования пациентов, так и за счет снижения числа случаев нарастания тяжести процесса. Анализ иммунограммы пациентов в сравнении с данными здоровых лиц (табл. 12) позволяет заключить, что КФРП обладает однонаправленным с БЛ действием в отношении статистически значимого увеличения числа лейкоцитов крови, в том числе за счет лимфоцитов, и сходным эффектом в отношении изменения концентрации иммуноглобулинов класса М.

Вместе с тем, только в результате применения КФРП было зарегистрировано снижение CD 16+ до уровня нормальных величин и статистически значимое повышение показателей фагоцитоза. Последнее позволяет объяснить более выраженный клинический эффект применения КФРП на фоне стандартной терапии.

Таким образом, включение КФРП в комплексную терапию больных туберкулезом легких позволяет получить выраженный клинический и иммунологический эффекты, проявляющиеся прекращением бактериовыделения у 100 % больных и положительной динамикой рентгенологических признаков у 87 %, увеличением общего числа лимфоцитов, нормализацией субпопуляции CD16+-лимфоцитов и достоверным усилением поглотительной и бактерицидной функций фагоцитов.

Далее мы исследовали возможности использования КФРП при лечении туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов. В 2009 и первом квартале 2010 годов в медицинских учреждениях ФСИН по РБ под наблюдением находилось 1007 ВИЧ-инфицированных лиц. Из числа ВИЧ-инфицированных было выявлено 160 больных активным туберкулезом (более 15 % ВИЧ-инфицированных). При этом терапия проводилась традиционными методами согласно утвержденным стандартам. Летальность в течение 2009 г. среди ВИЧ-инфицированных заключенных составила 1,7 %, причем у всех погибших больных отмечался активный туберкулез. Несмотря на проводившуюся антитуберкулезную терапию у 12 из этих пациентов причиной летального исхода были внелегочные поражения (менингиты, энцефалиты, поражения почек туберкулезной природы) как результат

диссеминации возбудителей из первичных очагов инфекции. Известно, что в условиях формирования СПИД лечение сопутствующих, вторичных инфекций крайне затруднено. Этиотропное лечение ВИЧ-инфекции является длительным и дорогостоящим, ввиду чего оно малоприменимо в условиях пенитенциарной системы. Ввиду этого с целью повышения качества лечебной помощи ВИЧ-инфицированным больным туберкулезом легких в ФСИН РБ нами была проведена оценка эффективности применения КФРП. При этом в группе из 30 ВИЧ-инфицированных добровольцев с активным туберкулезом легких совместно с проведением общепринятой противотуберкулезной терапии назначали КФРП один раз в день в виде пищевой добавки.

После курса комплексного лечения с использованием КФРП в течение 6 месяцев всеми больными отмечено улучшение общего состояния с возрастанием массы тела на 0,5-11 кг. При этом ни у одного из больных не выявлено признаков внелегочной диссеминации туберкулезного процесса, у 40 % больных ВИЧ (12 человек из 30) при рентгенологическом обследовании отмечена позитивная динамика обратного развития воспалительных явлений в очагах, а у 20 % (6 человек из 30) – прекращение выделения микобактерий с мокротой. Представляется, что КФРП, хотя и не может использоваться в качестве основного средства для подавления репликации ВИЧ, но обладает свойствами вспомогательного иммуномодулирующего комплекса для достижения ремиссии в отношении оппортунистических инфекций у больных ВИЧ в ходе этиотропной, в том числе – противотуберкулезной, терапии.

Следовательно, применение КФРП для иммуностимуляции в комплексной терапии у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом в условиях пенитенциарной системы представляется достаточно эффективным, повышающим качество оказываемой лечебной помощи.

Таким образом, при лечении больных туберкулезом легких все использованные в исследовании иммуномодулирующие средства продемонстрировали достаточно высокую эффективность. При этом в условиях пенитенциарной системы универсальным и рациональным методом сопроводительной терапии таких больных представляется применение комбинации препаратов пробиотика *Bacillus subtilis* 3Н и иммуномодулятора оксиметилурацил.

Эффективность проведения патогенетической терапии больных сифилисом с использованием комбинации препаратов – пробиотика *Bacillus subtilis* 3Н и иммуномодулятора оксиметилурацил

Как свидетельствуют приведенные ранее материалы, применение в комплексе лечения больных сифилисом пробиотического препарата БС существенно повышает качество проводимой терапии. С учетом этого нами была изучена возможность и целесообразность использования для патогенетической терапии больных социально значимыми инфекциями БС в сочетании с ИМ. С учетом данной универсальности

положительного эффекта, а также достаточно низкой стоимости препаратов, сочетанное применение БС и ИМ представляется обоснованным, рациональным и приемлемым средством патогенетической терапии для комплексного лечения всех больных туберкулезом легких в условиях пенитенциарной системы. Ввиду перечисленного данный метод сопроводительной патогенетической терапии далее адаптировался нами для использования при лечении больных сифилисом.

Оценка эффективности комплексной терапии с применением БС и ИМ проводилась нами у 120 больных вторичным сифилисом. Параллельно с терапией антибиотиками больным двух исследуемых групп (80 пациентов), начиная с первых суток лечения, назначали по 4 дозы БС как пробиотика 3 раза в день в течение 3-5 суток, затем по 1-2 дозе 2 раза в день в течение 10-15 суток. В третьей исследуемой группе (40 больных) вместе с антибиотиками и БС в качестве иммуномодулятора применялся препарат ИМ по две таблетки (0,5 г препарата на прием) два раза в день в течение 10 дней лечения. В исследуемых группах и группе контроля (40 больных, леченых только антибиотиком) у пациентов в динамике лечения проводили исследование иммунного статуса.

При лечении больных вторичным сифилисом применение БС в комбинации с ИМ приводило к ускоренной (в сравнении с официально принятой схемой антибиотикотерапии) негитивации КСР (РСК, МП и ИФА с ТА), являющихся основным критерием излеченности пациентов. При этом, если к девятой неделе терапии с использованием БС у 12,0 % больных сохранялась позитивная реакция в РСК с ТА (в группе контроля – у 75,0 %), то в группе леченых БС и ИМ наблюдалась негитивация результатов комплекса серологических реакций.

При иммунологическом обследовании больных было показано, что использование в процессе лечения параллельно с антибиотиками БС, как уже излагалось ранее, обеспечивает более быструю нормализацию количества Тх (CD4+), снижение концентрации IgM, ЦИК и провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β , поддержание более высокой метаболической активности фагоцитов (табл. 13).

Дополнительное включение в сопроводительную терапию ИМ приводило к тому, что у больных данной группы в сравнении с контрольной группой содержание в крови лейкоцитов нормализовалось, но было выше, чем в группе пациентов, получавших только пробиотик (БС). При этом содержание циркулирующих лимфоцитов, в основном за счет Т(CD3+)-лимфоцитов, при достоверно более высоком количестве Тх (CD4+), при использовании ИМ сохранялось повышенным и было выше, чем при проведении терапии с пробиотиком (рис. 8).

Содержание ЕКК после использования БС+ИМ нормализовалось, но не возрастало, как при лечении только с БС. Наиболее существенное влияние назначение ИМ оказывало на показатели функционально-метаболической активности фагоцитов крови: снимало вызываемое БС возрастание количества активных фагоцитов при некотором повышении интенсивности процессов фагоцитоза (увеличение фагоцитарного числа), нормализовало уровень спонтанной

активации кислородзависимого метаболизма фагоцитов и при этом достоверно усиливало уровень его активации, индуцируемой процессом фагоцитоза. В целом вышеприведенные эффекты влияния ИМ можно охарактеризовать как усиление процессов иммуногенеза (стимуляция лейко- и лимфопоэза, Т-звена иммунной системы при преимущественной стимуляции Тх) и обеспечение сбалансированности активации фагоцитарных механизмов защиты.

Таблица 13 – Изменения показателей иммунного статуса ($M \pm m$) больных вторичным сифилисом в результате традиционной терапии (ТТ), лечения с использованием *Bacillus subtilis* 3Н (БС) и *Bacillus subtilis* 3Н совместно с оксиметилурацилом (БС+ИМ)

Показатели иммунограммы	ПЗЛ (n=50)	До лечения (n=160)	После лечения		
			ТТ (n=80)	БС (n=40)	БС+ИМ (n=40)
Лейкоциты ($10^9/л$)	5,28±0,52	6,91±1,12	6,14±1,12	5,00±0,75	5,88±0,82
Нейтрофилы ($10^9/л$)	3,38±0,62	4,82±0,88	4,04±0,88	3,16±1,14	3,44±1,22
Лимфоциты ($10^9/л$)	1,52±0,48	1,72±0,32	1,64±0,28	1,56±0,14	1,84±0,38
IgM (г/л)	3,05±0,25	3,74±0,24 *1	3,32±0,41	3,12±0,22 *2	3,44±0,24
IgG (г/л)	14,55±0,70	13,98±0,76	13,85±0,65	14,32±1,16	14,66±1,64
IgA (г/л)	2,45±0,18	3,84±0,18 **1	2,98±0,46	2,12±0,56*2	2,74±0,62*2
ЦИК (ед)	44,65±3,64	128,07±43,62 **1	78,14±4,28 **1,**2	38,24±3,13 **2,**3	40,18±3,24 **2,**3
Комплемент (ед)	65,00±15,00	68,12±11,36	39,72±8,14	46,33±6,22	64,38±12,63
Фагоцитарное число (%)	55,77±1,85	7,74±4,72 **1	57,14±4,26**2	68,24±3,14 *1,**2,*3	64,28±2,14 *1,**2,*3
Фагоцитарный индекс (ед)	5,12±0,22	6,64±1,22 *1	5,49±0,52	6,12±0,62 *1	6,71±0,84 *1,*3
НСТ спонт. (%)	8,08±0,25	9,32±2,82 *1	8,77±1,24	8,24±1,18	7,14±1,18
НСТ спонт. (индекс активации, ед)	0,13±0,06	0,28±0,08 *1	0,30±0,06 *1	0,23±0,04 *1	0,15±0,02 *2,*3,*4
НСТ индуцированный (%)	60,65±8,12	66,35±7,78	66,56±8,82	68,12±3,14	74,18±6,32
НСТ индуцированный (индекс активации, ед)	1,52±0,20	1,62±0,16	1,59±0,10	1,64±0,11	1,98±0,22 *1,*3,*4
TNF- α (пкг/мл)	35,7±7,2	184,9±18,7 **1	112,7±49,4 **1,**2	118,8±22,8 **1,**2	49,8±12,6 **2,**3,**4
IL-1 β , (пкг/мл)	41,8±16,4	178,9±14,6 **1	98,9±22,8 **1,**2	96,6±24,6 **1,**2	64,7±11,4 **2,*3,*4

Примечание: ПЗЛ – практически здоровые лица,

* – различия значимы при $p < 0,05$, ** – различия значимы при $p < 0,005$: 1 – в сравнении с ПЗЛ, 2 – в сравнении с исходными данными, 3 – в сравнении с ТТ, 4 – в сравнении с БС

Приведенные данные указывают на то, что применение в процессе терапии антибиотиками БС и ИМ дополнительно стимулировало Т-лимфоцитарное звено иммунной системы, оказывало стабилизирующее влияние на фагоцитарные механизмы иммунной защиты. Это сопровождается ускоренным излечением больных, негативацией результатов серологического обследования на сифилис у всех больных через 9 недель лечения. Сопроводительная патогенетическая терапии больных сифилисом препаратами БС и ИМ может существенно улучшить качество

и экономически оптимизировать лечение больных за счет сокращения сроков лечения.

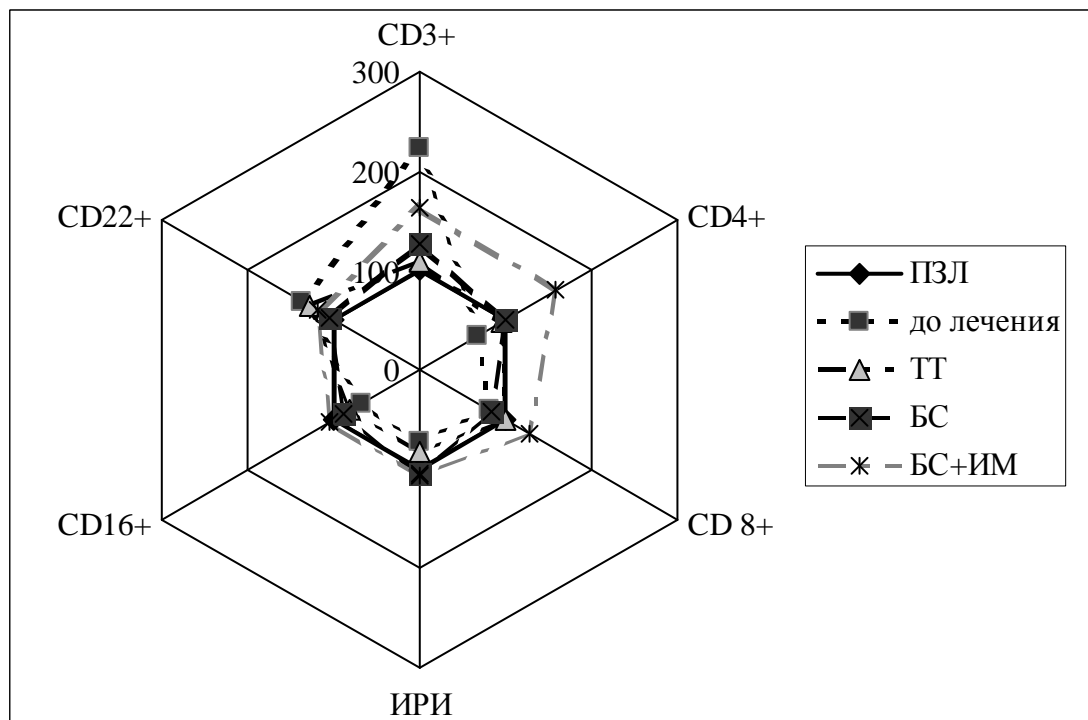


Рисунок 8 – Содержание клеточных популяций в группах больных вторичным сифилисом в результате традиционной терапии (ТТ) и лечении с использованием *Bacillus subtilis* 3H (БС) и *Bacillus subtilis* 3H вместе с оксиметилурацилом (БС+ИМ) в сравнении с группой практически здоровых лиц (ПЗЛ)

ВЫВОДЫ

1. У 80 % больных туберкулезом легких, находившихся в местах лишения свободы, отмечались типичные изменения иммунного статуса: нейтрофильно-лимфоцитарный лейкоцитоз, Т-лимфоцитоз с признаками дисрегуляции Т-звена (изменения иммунорегуляторного индекса), увеличение содержания в крови иммуноглобулинов класса М, естественных киллерных клеток (CD 16+), циркулирующих иммунных комплексов, усиление кислородзависимой метаболической активности фагоцитов.
2. У 20-30 % больных туберкулезом легких выявляется гуморальный, слабо протективный тип иммунного ответа на микобактерии туберкулеза, проявляющийся повышенным уровнем в крови иммуноглобулинов класса А, G, циркулирующих иммунных комплексов, высокой концентрацией специфических антител, нарушениями клеточного иммунитета – отсутствием увеличения числа Т- (CD3+), цитотоксических (CD8+), естественных киллерных (CD16+) лимфоцитов, подавленным фагоцитозом, слабо выраженной клеточной реакцией на туберкулин, снижением активности системы комплемента.

3. Иммунный статус больных сифилисом, диагностированным при поступлении в места лишения свободы (вторичный сифилис), характеризуется умеренным нейтрофильно-лимфоцитарным лейкоцитозом, возрастанием содержания в крови иммуноглобулинов класса М, А, циркулирующих иммунных комплексов, активацией функционально-метаболической активности фагоцитов, снижением числа Т-хелперов (CD4+), иммунорегуляторного индекса и увеличении концентрации цитокинов острой фазы воспаления – фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-1 β .

4. Включение в состав сопроводительной терапии больных туберкулезом и сифилисом пробиотика *Bacillus subtilis* ЗН оказывает иммунокорректирующее действие в виде нормализации содержания в крови лейкоцитов, иммуноглобулинов класса М, А, циркулирующих иммунных комплексов, увеличения концентрации Т(CD4+)-хелперов, значений иммунорегуляторного индекса, активации функционально-метаболической активности фагоцитов, проявляющееся благоприятным клиническим эффектом.

5. Применение в комплексной терапии туберкулеза легких цитокинового иммуномодулятора рекомбинантный интерлейкин-1 β в дозах 500 нг и 250 нг вызывает у больных стимуляцию преимущественно Т-звена иммунной системы, снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов. В дозе 500 нг препарат вызывает угнетение поглотительной активности фагоцитирующих клеток крови, обеспечивает положительный клинический эффект в виде ускорения разрешения воспалительного процесса в очагах инфекции и негативации результатов бактериологического обследования мокроты пациентов.

6. При лечении больных туберкулезом легких с формирующимся гуморальным типом иммунного ответа на микобактерии туберкулеза после шести недель использования иммуномодулятора рекомбинантный интерлейкин-1 β в дозе 250 нг отмечается увеличение содержания в крови Т (CD3+)-лимфоцитов при возрастании количества Т-хелперов, цитотоксических клеток (CD4+ и CD8+), снижении числа естественных киллерных клеток (CD16+), концентрации иммуноглобулинов класса М с нормализацией уровня иммуноглобулинов класса G, А, циркулирующих иммунных комплексов, стимуляцией поглотительной активности фагоцитов, снижением концентрации в крови специфических антител против микобактерий туберкулеза, возрастанием уровня фактора некроза опухоли- α . Более, чем у трети больных, на фоне применения препарата наблюдается прекращение выделения микобактерий туберкулеза с мокротой и позитивная рентгенологическая динамика в очагах легочных поражений.

7. Применение в сопроводительной терапии туберкулеза легких иммуномодулятора оксиметилурацила, как и рекомбинантного интерлейкина-1 β , способствует стимуляции Т-лимфоцитарного звена иммунной системы, оказывает стабилизирующее влияние на фагоциты, обуславливает возрастание их антимикробного потенциала, что сопровождается ускоренной элиминацией микобактерий, более быстрым снятием воспалительных явлений в очагах,

снижением сроков обратного развития воспалительного процесса и выздоровления пациентов.

8. Использование пищевой добавки – комплекса факторов растительного происхождения (КФРП) – при лечении больных туберкулезом обеспечивает увеличение в крови общего числа лимфоцитов, снижение до нормального уровня содержания естественных киллерных клеток (CD16+), стимуляцию активности фагоцитов, положительную динамику рентгенологических признаков заболевания и прекращение выделения из легких микобактерий туберкулеза у всех больных. При использовании КФРП в течение 6 месяцев для лечения ВИЧ-инфицированных лиц с туберкулезом легких отмечается улучшение общего состояния, позитивная динамика обратного развития воспалительных явлений в очагах, прекращение выделения микобактерий туберкулеза с мокротой (соответственно 40 % и 20 % больных).

9. Совместное применение пробиотика *Bacillus subtilis* 3Н и иммуномодулятора оксиметилурацила является универсальным и рациональным средством сопроводительной терапии в процессе антибактериального лечения больных туберкулезом легких, стимулирующим Т-лимфоцитарное, фагоцитарное звено иммунитета и приводящим к ускоренной элиминации микобактерий, более быстрому снятию воспалительных явлений в очагах, снижению сроков обратного развития воспалительного процесса и выздоровления больных.

10. У больных вторичным сифилисом, поступающих в места лишения свободы, применение в процессе терапии антибиотиками совместно пробиотика *Bacillus subtilis* 3Н и иммуномодулятора оксиметилурацила стимулирует Т-лимфоцитарное звено иммунной системы, оказывает стабилизирующее влияние на фагоцитарные механизмы иммунной защиты, приводит к ускоренному излечению с негативацией результатов серологического обследования через 9 недель лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с туберкулезом для выявления пациентов с формирующимся слабо протективным гуморальным типом иммунного ответа на микобактерии, сопряженного с тяжелым течением инфекции, целесообразно выявление в крови суммарного содержания антител против антигенов микобактерий (АТМБ) с помощью наборов ИФА и регистрацией уровня антител по оптической плотности (ОП). При отрицательном результате значения ОП ниже 0,337, сомнительном – находятся в диапазоне от 0,337 до 0,439, положительном («критический») – выше 0,439 единиц. Больные с «критическим» уровнем АТМБ должны выделяться в самостоятельную группу для проведения в ходе лечения направленной иммунокоррекции.

2. При лечении больных туберкулезом с формирующимся гуморальным типом иммунного ответа на микобактерии в качестве средства иммунокоррекции может быть использован цитокиновый препарат рекомбинантный интерлейкин-1 β в дозе 250 нг. В процессе стандартной антибактериальной терапии непосредственно перед

введением порошкообразный препарат рекомбинантный интерлейкин-1 β в дозе 500 нг растворяется в 0,9 % изотоническом растворе натрия хлорида из расчета конечной концентрации 0,0002 мг/мл; препарат вводится подкожно; длительность курса лечения составляет 5 дней.

3. Для лечения ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом помимо стандартной противотуберкулезной терапии может быть рекомендовано назначение КФРП – биологически активных лечебно-пищевых добавок растительного и животного происхождения, изготовляемых из местного сырья Уральского региона на основе продуктов пчеловодства (мед, прополис), настоев и отваров растений, обладающих противовирусными и иммуномодулирующими свойствами.

4. Для повышения качества лечения и сокращения сроков лечения больных туберкулезом легких и вторичным сифилисом в условиях пенитенциарной системы рекомендуется совместно с проведением стандартной терапии назначение пробиотического препарата *Bacillus subtilis* 3Н и иммуномодулятора оксиметилурацила. Пробиотик *Bacillus subtilis* 3Н БС назначается, начиная с первых суток лечения, перорально натощак за 30 минут до приема антибиотиков по 4 дозы 3 раза в день в течение 3-5 суток, затем по 1-2 дозе 2 раза в день в течение 10-15 суток (суммарно 80-100 доз). Иммуномодулятор оксиметилурацил применяется с первых суток лечения по две таблетки (0,5 г препарата на прием) два раза в день в течение 10 дней.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гисматов, Р. Х. Использование иммуномодуляторов в сопроводительной терапии пациентов с заболеваниями легких / Р. Х. Гисматов, Е. С. Галимова // **Фундаментальные исследования.** – 2012. – № 2 (Ч. 2). – С. 54-58.
2. Гисматов, Р. Х. Иммунный статус больных специфическими хирургическими инфекциями при использовании в комплексном лечении пробиотика и иммуномодулятора / Р. Х. Гисматов, Е. С. Галимова // **Креативная хирургия и онкология.** – 2012. – № 1. – С. 23-27.
3. Гисматов, Р. Х. Иммунологические эффекты использования препаратов «Бактиспорин» и «Иммурег» в комплексном лечении больных специфическими хирургическими инфекциями / Р. Х. Гисматов // **Креативная хирургия и онкология.** – 2011. – № 4. – С. 47-52.
4. Гисматов, Р. Х. Сравнительный эффект сопроводительной терапии пациентов с заболеваниями легких с использованием разных иммуномодуляторов / Р. Х. Гисматов, Е. С. Галимова // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2011. – № 6. – С. 38-41.
5. Коррекция беталейкином иммуногенеза при терапии больных туберкулезом легких с гуморальным типом приобретенного противотуберкулезного иммунитета / Р. Х. Гисматов, Ю. А. Медведев, М. М. Алсынбаев, С. И. Рахматуллин // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2010. – Т.5, № 6. – С. 31-35.

6. Проблема лечения больных туберкулезом, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в условиях пенитенциарной системы / Р. Х. Гисматов, М. М. Алсынбаев, Ю. А. Медведев, М. Е. Бураев, О. Г. Макеев, С. И. Рахматуллин // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2010. – Т. 5, № 5. – С. 50-52.
7. Клиническая и иммунологическая эффективность комплексной терапии больных сифилисом / Р. Х. Гисматов, С. Е. Григорьев, З. Р. Хисматуллина, Ю. А. Медведев, З. Р. Гисматова // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 75-79.
8. Иммунологические и клинические эффекты использования препаратов «Бактиспорин» и «Иммурег» в комплексной терапии больных туберкулезом легких / Р. Х. Гисматов, Ю. А. Медведев, М. М. Алсынбаев, В. В. Плечев // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 47-51.
9. Применение комплекса факторов растительного происхождения для лечения больных туберкулезом легких / О. Г. Мокеев, М. Э. Коротков, М. Е. Бураев, Р. Х. Гисматов, С. В. Костюков // **Вестник Уральской медицинской академической науки**. – 2010. – № 2 (30). – С. 95-97.
10. Сопроводительная терапия больных туберкулезом легких с использованием препаратов бактиспорин и иммунрег / Р. Х. Гисматов, М. М. Алсынбаев, Ю. А. Медведев, В. В. Плечев // **Цитокины и воспаление**. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 68-71.
11. Гисматов, Р. Х. Беталейкин в сопроводительной терапии больных туберкулезом легких / Р. Х. Гисматов, Ю. А. Медведев, М. М. Алсынбаев // **Цитокины и воспаление**. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 59-63.
12. Квантово-химическое исследование механизма действия некоторых бронходилататоров / В. М. Даянов, М. Х. Зелеев, Р. Х. Гисматов, Д. А. Еникеев // **Аллергология и иммунология**. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 42-43.
13. Способ комплексного лечения туберкулеза легких: **патент на изобретение № RU 2429866 C1** / М. Э. Бураев, О. Г. Макеев, И. Н. Фаизов, Р. Х. Гисматов и др. – Зарег. в Госреестре 22.12.2009; опубл. 27.09. 2011, Бюл. № 27.
14. Способ лечения сифилиса: **патент на изобретение № RU 2395283 C1** / Р. Х. Гисматов, Ю. А. Медведев, В. В. Плечев. – Зарег. в Госреестре 01.04.2009. – 27.07.2010. – Бюл. № 21.
15. Способ достижения ремиссии в отношении оппортунистических инфекций у больных ВИЧ: **патент на изобретение № RU 2367452 C1** / М. Э. Бураев, Ш. Х. Ганцев, Р. Х. Гисматов. – Зарег. в Госреестре 31.03.2008.–20.09.2009.–Бюл. № 26.
16. Способ лечения туберкулеза: **патент на изобретение № RU 2357745 C1** / Р. Х. Гисматов, М. М. Алсынбаев, Ю. А. Медведев, В. В. Плечев. – Зарег. в Госреестре 28.01.2008. – 10.06.2009. – Бюл. № 16.
17. Способ лечения туберкулеза: **патент на изобретение № RU 2219939 C1** / Р. Х. Гисматов, М. М. Алсынбаев, Т. Н. Кузнецова. – Зарег. в Госреестре 01.07.2002. – 27.03.2003. – № 36.
18. Гисматов, Р. Х. Пробиотики и иммуномодуляторы при комплексной терапии социально значимых инфекций в пенитенциарной системе: **монография** / Р. Х.

- Гисматов, Ю. А. Медведев, М. М. Алсынбаев. – Уфа: ФБУ ИК 9 ГУФСИН РФ по РБ, 2009. – 106 с.
19. Гисматов, Р. Х. Иммунобиологические препараты в качестве средств патогенетической терапии туберкулеза у контингентов лиц, находящихся в местах лишения свободы: **монография** / Р. Х. Гисматов, А. С. Кононец, Ю. А. Медведев. – Уфа: ФБУ ИК 9 ГУФСИН РФ по РБ, 2008. – 122 с.
20. Гисматов, Р. Х. Эпидемиологическая ситуация и профилактика ВИЧ-инфекции в учреждениях уголовно-исправительной системы Республики Башкортостан / Р. Х. Гисматов, Х. С. Фахретдинова, З. Р. Гисматова // *Здравоохранение и социальное развитие Башкортостана*. – 2010. – Спецвып. № 2. – С. 31-33.
21. Патогенетическая терапия беталейкином больных туберкулезом легких среди лиц, находящихся в местах лишения свободы: информационно-методические рекомендации / Р. Х. Гисматов, Ю. А. Медведев, М. М. Алсынбаев, С. В. Сидорова, А. С. Симбирцев, Г. Е. Ефимов. – М., 2008. – 25 с.
22. Гисматов, Р. Х. Развитие фтизиатрической помощи в уголовно-исполнительной системе Республики Башкортостан / Р. Х. Гисматов // *Здравоохранение и социальное развитие*. - 2008. – № 1. – С. 74-75.
23. Иммунный статус больных сифилисом и туберкулезом, пребывающих в местах заключения / Р. Х. Гисматов, С. Е. Григорьев, Ю. А. Медведев, М. М. Алсынбаев // *Здравоохранение Башкортостана*. – 2006. – Спецвып. № 4. – С. 78-79.
24. Иммунный статус больных сифилисом и туберкулезом, пребывающих в местах лишения свободы / Р. Х. Гисматов, С. Е. Григорьев, Ю. А. Медведев, М. М. Алсынбаев, Н. А. Муфазалова, Д. В. Пахомов // *Иммунология Урала*. – 2005. – №1 (4). – С. 47.
25. Использование пробиотических препаратов и иммуномодуляторов в комплексной терапии социально значимых инфекций (туберкулез, сифилис) у лиц, содержащихся в местах лишения свободы / Р. Х. Гисматов, С. Е. Григорьев, Ю. А. Медведев, М. М. Алсынбаев, В. В. Плечев // *Иммунология Урала*. – 2005. – №1 (4). – С. 125.
26. Григорьев, С. Е. Эпидемиологическая ситуация и профилактика ВИЧ-инфекции в учреждениях уголовно-исполнительной системы Республики Башкортостан / С. Е. Григорьев, Р. Х. Гисматов, И. Ю. Жукова // *Здравоохранение Башкортостана*. – 2005. – № 8. – С. 20-21.
27. Гисматов, Р. Х. Особенности иммунного статуса больных некоторыми социально значимыми инфекциями (туберкулез, сифилис), пребывающих в местах лишения свободы / Р. Х. Гисматов, Н. А. Муфазалова, С. Е. Григорьев // *Здравоохранение Башкортостана*. – 2005. – № 8 (Спец. вып.). – С. 97-98.
28. Гисматов, Р. Х. Иммуномодулирующее действие Бактиспорина при его использовании в комплексной терапии некоторых социально значимых инфекций (туберкулез, сифилис) у лиц, содержащихся в местах лишения свободы / Р. Х. Гисматов, Н. А. Муфазалова, С. Е. Григорьев // *Здравоохранение Башкортостана*. – 2005. – № 8. – С. 99-100.

29. Сравнительное изучение иммунологического статуса в различных группах населения для формирования здорового образа жизни / Р. Х. Гисматов. // Здоровоохранение Башкортостана. – 2005. – № 2 (Спец. вып.): Физическая культура, спорт и здоровый образ жизни: материалы Респ. науч.-практ. конф., посвященной 30-летию первенства на призы памяти Ф. Ф. Кургаева. – С. 19-20.
30. Галеев, Ф. С. Анестезиологическая помощь в региональной больнице уголовно-исполнительной системы / Ф. С. Галеев, Р. Х. Гисматов, М. Ф. Султанов // Здоровоохранение Башкортостана. – 2005. – № 9. – С. 13-15.
31. Галеев, Ф. С. Особенности анестезиологического обеспечения больных в пенитенциарной медицине / Ф. С. Галеев, Р. Х. Гисматов, М. Ф. Султанов // Здоровоохранение Башкортостана. – 2005. – № 9. – С. 24-26.
32. Гисматов, Р. Х. Организация фтизиатрической помощи в уголовно-исполнительной системе Республики Башкортостан / Р. Х. Гисматов // Здоровоохранение Башкортостана. – 2001. – № 6. – С. 40-41.

**Пробиотики и иммуномодуляторы при комплексной терапии
социально значимых инфекций в пенитенциарной системе**

Автореферат

**Филиал ФГУП «НПО «Микроген»
Минздравсоцразвития России в г. Уфа
«Иммунопрепарат»**

Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Отпечатано на ризографе. Усл. печ. л. 2,56
Тираж 100 экз.

© РИО Филиал ФГУП «НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России в г. Уфа «Иммунопрепарат»
450014, г. Уфа, ул. Новороссийская, д. 105, тел.: (347) 229-92-86