

© Баласанянц Г.С., Рузанов Д.Ю., 2022

Баласанянц Г.С.¹, Рузанов Д.Ю.²

Иммунотерапевтическая роль интерферона- γ при туберкулезе

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194214, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения», 220013, г. Минск, Республика Беларусь

Резюме

Туберкулез остается одной из наиболее распространенных инфекций, лечение которой представляет серьезные трудности в связи с развитием лекарственной устойчивости возбудителя к химиопрепаратам и распространением ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. Реакция иммунной системы человека на туберкулезную инфекцию сложна и многоэтапна: в зависимости от степени напряженности иммунитета возможны различные варианты иммунного ответа, и интерферон- γ (ИФН- γ) является одним из ключевых факторов в его реализации. Микобактерии туберкулеза обладают способностью подавлять синтез ИФН- γ , способствуя прогрессированию туберкулезного заболевания. Назначение синтетического ИФН- γ нивелирует нехватку эндогенного интерферона, позволяет повысить клиническую и экономическую эффективность терапии туберкулеза за счет ускорения прекращения бактериовыделения и восстановления нормального функционирования респираторной системы, в том числе при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе.

Ключевые слова: туберкулез; интерферон- γ ; иммунитет; иммунотропная терапия; цитокины

Статья получена 21.04.2022. Принята в печать 25.05.2022.

Для цитирования: Баласанянц Г.С., Рузанов Д.Ю. Иммунотерапевтическая роль интерферона- γ при туберкулезе. Иммунология. 2022; 43 (3): 343–351. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022-43-3-343-351>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Поиск и анализ литературы, написание и редактирование обзора – Баласанянц Г.С.; поиск и анализ литературы, написание обзора – Рузанов Д.Ю.

Для корреспонденции
Баласанянц Гоар Сисаковна –
доктор медицинских наук, профессор;
профессор кафедры фтизиатрии
ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова
Минобороны России,
Санкт-Петербург,
Российская Федерация
E-mail: balasanjanz@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6709-6789>

Balasanjanz G.S.¹, Ruzanov D.Yu.²

Immunotherapeutic role of interferon- γ at tuberculosis

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 194214, Saint Petersburg, Russian Federation

² Republic Scientific and Practical Center for Medical Technologies, Informatization, Management and Health Economics, 220013, Minsk, Republic of Belarus

Abstract

Tuberculosis remains one of the most wide-spreading infections and its treatment presents serious difficulties due to the development of drug resistance of the *Mycobacterium tuberculosis* and the distribution of HIV-associated tuberculosis. The reaction of the human immune system to tuberculosis infection is complex and multi-stage, depending on the immune response tension different variants of the immune response can develop and interferon- γ (IFN- γ) is one of the key factors in its implementation. *M. tuberculosis* has the ability to inhibit the synthesis of IFN- γ that contributes to the progression of tuberculosis disease. The synthetic IFN- γ eliminates the deficiency of endogenous interferon and improves the clinical and economic efficiency of tuberculosis therapy by accelerating the termination of bacterial excretion and restoration the normal function of the respiratory system including in HIV-associated tuberculosis.

For correspondence
Goar S. Balasanjanz –
MD, PhD, Professor,
Professor of Phthysiopulmonology Dept.
of the S.M. Kirov MMA,
MOD of Russia,
Saint-Petersburg, Russian Federation
E-mail: balasanjanz@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6709-6789>

Keywords: tuberculosis; interferon-gamma; immunity; immunotropic therapy; cytokines

Received 21.04.2022. Accepted 25.05.2022.

For citation: Balasaniants G.S., Ruzanov D.Yu. Immunotherapeutic role of interferon- γ in tuberculosis. *Immunologiya*. 2022; 43 (3): 343–51. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022-43-3-343-351> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Authors' contribution. Search and analysis of literature, writing and editing of review – Balasaniants G.S.; search and analysis of literature, writing and editing of review – Ruzanov D.Yu.

Введение

Несмотря на успехи в выявлении и лечении больных туберкулезная инфекция продолжает сохранять свою актуальность. Амбициозные планы тысячелетия по искоренению туберкулеза тормозит появление новых вызовов – туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя и сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции, а также обнаруживаются пределы возможности лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза [1].

Почему при адекватно назначенном лечении, правильно подобранной химиотерапии с учетом чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам, строгом контроле лечения возникают исходы, классифицируемые как неудача лечения? Ответ очевиден: лечение больного туберкулезом – это сложная многофункциональная система, в которой сталкиваются 4 равно значимых компонента: микроб, вызывающий заболевание; макроорганизм, в котором развивается инфекция; лекарственные средства, которых при лечении туберкулеза минимум 4; окружающая среда (социальный компонент). Игнорирование каждого из них понижает эффективность самого лечебного процесса и всех противотуберкулезных мероприятий.

В последние годы уделяется огромное внимание изучению разнообразных свойств МБТ, в первую очередь идентификации лекарственной чувствительности, и в этом направлении фтизиатрия достигла больших успехов. Распространение феномена лекарственной устойчивости стало мощным толчком к созданию новых противотуберкулезных химиопрепаратов. Множество работ посвящено изучению эпидемических и социальных рисков и мер воздействия на них. Однако оценка состояния макроорганизма и терапия гомеостатических нарушений, обусловленных туберкулезной инфекцией, активно развивавшиеся в отечественной фтизиатрии в 1970–1980-е гг., отошли на 2–3-й план и стали чем-то необязательным.

Туберкулез – хроническая инфекция, при которой в организме больного происходят сложные изменения специфической и неспецифической реактивности, и основным из них является реализация иммунной реакции IV типа, а именно повышенной чувствительности замедленного типа, что сопровождается формированием туберкулезной гранулемы.

МБТ могут провоцировать такие изменения в организме, которые невозможно устранить только элиминацией микробной популяции. В ряде случаев иммунологические нарушения преходящи и резервных возможностей организма достаточно для восстановления иммунитета и гомеостаза в целом. Однако чем тяжелее и обширнее процесс, чем больше объем деструктивных поражений и разнообразнее локализации туберкулезного воспаления в одном организме, тем сложнее самому больному справиться с ними. А если у больного имеются сопутствующие заболевания, особенно хронические, возможности самовосстановления гомеостаза в целом и иммунитета в частности становятся еще более сомнительными.

Иммунный ответ и иммуотропная терапия при туберкулезе – основные положения

Основную регулирующую роль в развитии иммунного ответа при туберкулезе играют CD4⁺-клетки, точнее Th1-клетки (Т-хелперы): при туберкулезе в большей или меньшей степени развивается CD4⁺-Th1-иммунодефицит. Количественный и качественный дисбаланс регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов сопровождается интерлейкин(ИЛ)-зависимыми иммунными нарушениями и другими выраженными изменениями в системе цитокинов, которые направляют туберкулезный процесс по продуктивному или экссудативному, казеозному пути [2].

Продуктивный тип воспаления при туберкулезе наблюдается при преобладании клеточного иммунного ответа и характеризуется относительно высоким уровнем CD4⁺-, CD8⁺-Т-лимфоцитов, индекса CD4/CD8, а также интенсивной выработкой цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-12, ФНО α , интерферона- γ (ИФН- γ). В свою очередь экссудативный, или казеозный, тип тканевой реакции появляется при недостаточности клеточного иммунитета и преобладании гуморального иммунного ответа. Нарушается процесс формирования туберкулезной гранулемы, в крови резко увеличивается количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), IgG, IgM, отмечается высокий уровень нейтрофильного компонента иммунного ответа, повышается сосудистая проницаемость, наблюдаются казеозное перерождение и деструкция ткани.

Для экссудативного воспаления характерно уменьшение количества CD4⁺-, CD8⁺-, CD25⁺-, CD71⁺- лимфо-

цитов, индекса CD4/CD8, преобладание синтеза ИЛ-4, -5, -6, -8, -10, -13, снижение концентрации ИФН- γ , что приводит к нарушениям клеточных коопераций.

Что первично, а что вторично в туберкулезной инфекции: массивность и вирулентность МБТ ли обуславливает глубину поражений иммунитета или первичная иммунная дисфункция провоцирует микроорганизмы на более агрессивное поражение – вопрос сложный и до конца нерешенный. Как бы то ни было, в организме больного распространенным полидеструктивным туберкулезом создается порочный круг, который ухудшает прогноз излечения заболевания. Сочетание туберкулеза и продвинутых стадий ВИЧ-инфекции, развитие «стероидного» туберкулеза, реализующего иммуносупрессивные свойства глюкокортикоидов, длительное использование генно-инженерных иммуносупрессивных препаратов, таких, как ингибиторы ФНО α и пр., становятся факторами дополнительного иммунологического отягощения туберкулеза и настоятельно требуют иммунокоррекции.

Иммунотропная терапия при туберкулезе стала предметом изучения еще в середине XX в.: первая статья была опубликована в 1948 г. [3]. В последние годы (с начала 2000-х гг.) интерес к этому разделу лечения туберкулеза резко вырос, по-видимому, с ростом распространенности туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ (МЛУ/ШЛУ-ТБ) и неудачей его лечения, что побудило к поиску эффективных адьювантов противотуберкулезной этиотропной терапии.

Показания для применения иммуномодулирующей терапии при туберкулезе разработаны достаточно давно и апробированы в течение интенсивного применения этого направления лечения туберкулеза в 1970–1980-е гг. Ими являются [4, 5]:

- склонность к упорно текущим инфильтративно-казеозным процессам любой локализации;
- частые и плохо поддающиеся лечению рецидивы заболевания;
- вялое торпидное течение туберкулеза;
- прогрессирование процесса на фоне полноценной антибактериальной терапии, проводимой с учетом лекарственной чувствительности возбудителя;
- наличие МЛУ/ШЛУ возбудителя к этиотропным средствам.

Значение интерферона- γ в реализации иммунного ответа при туберкулезе

ИФН- γ является важнейшим провоспалительным цитокином, продуцируемым в организме человека CD4⁺-Th1-клетками, цитотоксическими CD8⁺-клетками и естественными киллерными клетками (НК-клетками) [6]. ИФН- γ активирует эффекторные функции этих клеток, в частности их микробицидность, цитотоксичность, продукцию цитокинов, супероксидных и нитрооксидных радикалов, вызывая гибель МБТ [7].

В систематическом обзоре, опубликованном J. Ghanavi и соавт. в 2021 г. [8], показано, что ИФН- γ

и его рецептор (IFN γ R) играют ключевую роль в формировании иммунитета против МБТ и нетуберкулезных микобактерий. Авторы подчеркивают: появляется все больше доказательств того, что ИФН- γ играет важную роль в защите хозяина от этих внутриклеточных патогенов, активируя макрофаги. Исследования подтверждают, что ИФН- γ является неотъемлемой частью различных антибактериальных способов защиты, в том числе таких, как образование гранулемы и слияние фагосомы с лизосомой, которые приводят к гибели внутриклеточных микобактерий. Отсутствие или недостаток ИФН- γ соотносится с чрезмерным размножением внутриклеточных бактерий и развитием туберкулезного заболевания и микобактериозов. Новые подходы к лечению микобактериальных инфекций тесно связаны с клеточной и генной терапией, основанной на модулировании ИФН- γ и IFN γ R.

В период инфицирования МБТ на ранней стадии (несколько часов) в качестве 1-й линии иммунной защиты продуцируются интерфероны I и II типов (ИФН I и II), чтобы привлечь в место поражения наибольшее количество дендритных клеток и макрофагов, которые запускают активный фагоцитоз и инактивируют патоген. Однако если в иммунном механизме есть дефект, привлеченные макрофаги могут способствовать инфицированию, предоставляя микроорганизму возможность для внутриклеточного роста и распространения. ИФН I типа в таком случае будут способствовать развитию туберкулезного заболевания, индуцируя ИЛ-10 и дезактивируя макрофаги [9, 10]. Иммунная защита 1-го уровня будет сломлена, а клеточный ответ на антиген заблокирован, вследствие чего может развиваться латентная форма туберкулеза.

Оптимальный иммунный ответ формируется спустя несколько дней после заражения. В зону поражения направляются эффекторные CD4⁺- и CD8⁺-Т-клетки, которые начинают индуцировать ИФН II типа (ИФН- γ), сильно смещая равновесие в сторону этого класса цитокинов и снижая риск развития активного туберкулезного процесса.

В ходе развития туберкулезной инфекции ИФН- γ обеспечивает взаимосвязь между двумя важнейшими звеньями иммунной реакции макроорганизма, усиливая антиген-зависимый иммунный ответ и стимулируя работу фагоцитов [11, 12]. ИФН- γ , активируя макрофаги, привлекает их в очаг инфекции, повышает их способность уничтожать поглощенные микобактерии, индуцирует выделение оксида азота. ИФН- γ является единственным в клетке индуктором синтеза молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II, презентующего антигены внеклеточных патогенов. Для киллинга выживших в фагосоме микобактерий под влиянием ИФН- γ в цитозоле макрофага формируется аутофагосома, бислоенная мембрана которой захватывает фагосому с микобактериями, обеспечивает ее слияние с лизосомой, и МБТ разрушаются ферментами лизосомы [13].

В то же время МБТ могут подавлять синтез эндогенного ИФН- γ , секретировав цинк-металлопротеазу

(ZmpA), которая ингибирует продукцию ИЛ-1 β клеткой хозяина, подавляя синтез РІЗР, замедляя созревание фагосом и способствуя развитию туберкулезного заболевания [14]. В таком случае назначение синтетического ИФН- γ фактически становится заместительной терапией, способной восполнить эндогенную нехватку цитокина.

Некоторые авторы отмечают вариабельность концентрации ИФН- γ в зависимости от степени поражения легких при туберкулезе. Так, по результатам исследования Т.Ю. Салиной и соавт. (2021 г.) [15], у пациентов с туберкулезом выявлено повышение концентрации ИФН- γ в сыворотке крови по сравнению со здоровыми донорами, однако зависимости от тяжести течения и распространенности процесса не было выявлено.

В то же время другие исследователи (L. Bulat-Kardum и соавт., 2006), оценивая влияние уровня ИФН- γ на течение и прогноз туберкулеза, указывают, что концентрация ИФН- γ в сыворотке крови обратно коррелирует с тяжестью заболевания и увеличение концентрации ИФН- γ в сыворотке крови пациентов с туберкулезом является благоприятным прогностическим признаком [16]. E. Sahiratmadja и соавт., J.L. Casanova и соавт. также описывают, что при низкой продукции ИФН- γ и преобладании CD8⁺-Т-лимфоцитов над CD4⁺-Т-лимфоцитами при МЛУ-ТБ формируется тяжелое течение заболевания, так как нарушение продукции ИФН- γ , повреждение рецепторного аппарата, нарушение передачи сигнала или ответа клетки на действие цитокина ухудшает течение и прогноз туберкулеза [17, 18].

Терапевтическая роль рекомбинантного интерферона- γ

Рекомбинантный ИФН- γ человека (рИФН- γ) – Ингарон® – является синтетическим аналогом эндогенного ИФН- γ и фактически выполняет функцию замещения цитокина. Препарат состоит из 144 аминокислотных остатков, в котором первые 3 аминокислотных остатка Cys-Тур-Cys, присутствующие в эндогенном цитокине, заменены на Met. Его получают микробиологическим синтезом с использованием рекомбинантного штамма *Escherichia coli* и очищают с использованием колоночной хроматографии [19]. По данным сайта clinicaltrials.gov, изучение рИФН- γ как лекарственного препарата в комплексном лечении туберкулеза осуществлялось на протяжении более 20 лет в 99 клинических исследованиях, из них 20 были остановлены, 64 завершились и 15 продолжаются. Результаты 10 исследований опубликованы.

Ингарон® обычно назначают парентерально (подкожно или внутримышечно) или интраназально в течение 30–90 дней [20].

Отработаны схемы лечения для больных туберкулезом:

- **схема лечения впервые выявленного деструктивного туберкулеза легких с бактериовыделением у взрослых из расчета на 30 дней:** ИФН- γ 500 000 МЕ 1 раз в сутки внутримышечно через

день в течение 30 дней. При необходимости через 1–2 мес курс лечения повторяют;

- **схема лечения впервые выявленного туберкулеза органов дыхания без осложнений у взрослых из расчета на 90 дней:** ИФН- γ 500 000 МЕ 1 раз в сутки подкожно или внутримышечно через день в течение 1–3 мес. При необходимости через 1–2 мес курс лечения повторяют;
- **схема лечения туберкулеза легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией у взрослых из расчета на 30 дней:** ИФН- γ 500 000 МЕ 1 раз в сутки подкожно через день + ИФН- α 3 000 000 МЕ 1 раз в сутки внутримышечно ежедневно в течение 30 дней – всего 45 инъекций препаратов (15 и 30 инъекций ИФН- γ и ИФН- α соответственно). При необходимости через 1–2 мес курс лечения повторяют [20].

Как и любое лекарство, рИФН- γ имеет ряд противопоказаний, которые необходимо учитывать при назначении лечения. В первую очередь это относится к инъекционной форме препарата. При ряде заболеваний и физиологических состояний (аутоиммунные заболевания, аллергические реакции на ИФН, белок или другие препараты и продукты питания, беременность и кормление грудью) применение препаратов ИФН- γ нежелательно или необходим подбор индивидуальных схем [20].

Назначать рИФН- γ рекомендуется в первые месяцы лечения больных туберкулезом, когда иммунологический дисбаланс и снижение уровня эндогенного ИФН- γ наиболее выражено. Это подтверждено исследованиями A. Fortes и соавт. (2005) [21], которые показали, что для пациентов, зараженных устойчивым к антибиотикам штаммом МБТ, характерен сниженный уровень эндогенного ИФН- γ в сравнении с обычными пациентами и дополнительное воздействие экзогенного ИФН- γ в первые месяцы лечения может сыграть роль индуктора иммунной системы.

Проблема преодоления лекарственной устойчивости МБТ также осложняется тем, что сама полихимиотерапия, в том числе использование антибиотиков β -лактамного ряда, оказывает не только противомикробное действие, но и подавляет активность иммунной системы, снижая уровень эндогенного ИФН- γ [22, 23]. Поэтому коррекция иммунного статуса у больных МЛУ/ШЛУ-ТБ имеет особое значение, так как эти пациенты изначально имеют худший прогноз и более тяжелое течение болезни [24, 25]. Исследование L. Liang и соавт. (2017) [25] показало, что из 135 ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом, включенных в исследование [118 – с легочным (ЛТБ) и 17 – с внелегочным туберкулезом (ВЛТБ); у всех туберкулез был подтвержден культурально] уровни ИФН- γ значительно снизились в процессе химиотерапии ($p = 0,002$), причем это снижение было достоверным у пациентов с ЛТБ ($p = 0,001$) и происходило в основном в первые 8 нед лечения ($p = 0,019$).

Изучение возможностей различных иммуномодуляторов для повышения эффективности лечения туберкулеза, проведенное G. Abate и D.F. Hoft (2016) [26], подтвердило что адьювантное использование цитокинов и интерферонов, в том числе рИФН- γ , имеет определенную научную и клиническую перспективу.

R. Condos и соавт. в своем первом исследовании в 1997 г. [27] доказали, что рИФН- γ эффективен, безопасен и хорошо переносится пациентами с МЛУ-ТБ при аэрозольном введении небулайзером 500 мкг 3 раза в неделю в течение 1 мес. У 5 пациентов, взятых в исследовании, масса тела стабилизировалась или увеличилась. Мазки мокроты на кислотоустойчивые бактерии стали отрицательными, отражая существенное снижение микобактериальной нагрузки. Размер полостных образований у всех пациентов уменьшился через 2 мес после начала лечения.

В 2004 г. эта же группа исследователей продолжила изучение рИФН- γ [28]: 14 пациентов с туберкулезом легких получали аэрозоль ИФН- γ (500 мкг 3 раза в неделю посредством небулайзера) в течение 12 процедур в дополнение к противотуберкулезной терапии с одновременным выполнением бронхоальвеолярного лаважа до и после лечения. Осажденный аэрозоль ^{99m}Tc -меченного рИФН- γ распределяли между верхними дыхательными путями и легкими с использованием измерений с поправкой на ослабление. Исходно отложение препарата в верхних дыхательных путях было значительным, часто превышая отложение в легких ($53,9 \pm 7,09$ против $35,8 \pm 2,73$ мкг). В процессе лечения аэрозолем рИФН- γ уровни ИФН- γ , измеренные в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), значительно повышались ($0,83 \pm 0,43$ мкг до и $24,76 \pm 8,71$ мкг после, $p = 0,017$), что коррелировало с отложением ИФН- γ в легких ($r = 0,823$). Четырехквadrантный анализ регионарных отложений в легких лучше всего коррелировал с регионарной перфузией ($r = 0,422$; $p = 0,013$) и проникновением аэрозоля в области, соответствующие инфильтративным изменениям в легких, документируемым на рентгенограмме грудной клетки. Исследователи заключили, что терапия больных туберкулезом легких аэрозольным рИФН- γ приводит к значительному повышению уровня ИФН- γ в нижних дыхательных путях, а именно в легких, и рИФН- γ может быть адьювантом для усиления местного иммунного ответа.

Способность иммунной адьювантной терапии комбинационным ИФН- γ уменьшить легочное воспаление и сократить период бактериовыделения подтверждена в работе R. Dawson и соавт. (2009) [29]. Исследование проводили в течение 4 мес с участием 89 пациентов с деструктивным туберкулезом легких. Препарат рИФН- γ вводили в виде аэрозоля небулайзером AeroEclipse по 500 мкг и подкожно 200 мкг; в обоих случаях препарат вводили 3 раза в неделю в течение 1 мес. Образцы БАЛ и крови были взяты для исследования до начала лечения и через 4 мес. Отмечали значительное снижение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в супернатантах

БАЛ только в группе, в которой пациенты получали рИФН- γ . В группе, получавшей рИФН- γ , выявлено 3-кратное увеличение уровня CD4 $^{+}$ -Т-клеток и высокий лимфоцитарный ответ на туберкулин (PPD) через 4 нед. Наблюдалась значительная ($p = 0,03$) разница в скорости абациллирования (по микроскопии мокроты) через 4 нед для группы, в которой пациенты получали ингаляционно адьювант рИФН- γ , по сравнению с химиотерапией или химиотерапией в сочетании с подкожным введением рИФН- γ . Кроме того, через 4 нед было отмечено значительное снижение лихорадки, хрипов и ночного потоотделения среди пациентов, получающих рИФН- γ , по сравнению только с химиотерапией.

В то же время опубликованы работы, в которых описываются другие результаты. S.-K. Park и соавт. (2007) [30] 8 пациентам с МЛУ-ТБ вводили подкожно 2 млн МЕ рИФН- γ человека 3 раза в неделю в течение 24 нед (всего 72 дозы) с декабря 2002 г. по май 2003 г. Пациенты также получали лечение, включающее противотуберкулезные препараты 2-го и 3-го ряда, основанное на тестировании лекарственной чувствительности. Ни у одного из них не выявлено улучшений при компьютерно-томографическом обследовании органов грудной клетки. Мазки и посевы мокроты оставались положительными у всех пациентов, не ускорилось и среднее время получения положительного результата посева ($16,5 \pm 6,4$ до $11,8 \pm 4,9$ дней). Не отмечено усиления клеточно-опосредованного иммунного ответа в отношении продукции ИФН- γ или ИЛ-10, а также изменения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови. У 4 пациентов терапия была прекращена из-за побочных реакций.

Это свидетельствует о том, что ответ на рИФН- γ может варьировать от пациента к пациенту, и подтверждает тезис о том, что иммунотропная терапия индивидуальна и назначается с учетом всех особенностей макроорганизма при комплексной оценке состояния пациента, часто требует проведения дополнительных иммунологических лабораторных исследований, включая изучение количества и функциональной активности иммунокомпетентных клеток, а также факторов гуморального иммунитета, принимающих основное участие в формировании противотуберкулезного иммунитета, описанных выше. Кроме того, иммунотропная терапия при туберкулезе должна исправлять только тяжелые и/или стойко сохраняющиеся повреждения иммунной системы больного туберкулезом. Ее не следует назначать пациентам при отсутствии серьезных показаний, включающих как клинические признаки, так и лабораторные данные.

Проведенный в 2011 г. метаанализ научных публикаций, посвященных изучению рИФН- γ в лечении больных туберкулезом в ряде рандомизированных контролируемых клинических исследований [31], доказал клиническую эффективность применения рИФН- γ при туберкулезе органов дыхания, в том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Критериями оценки эффективности лечения с использованием рИФН- γ были отрицатель-

ная конверсия мокроты (исчезновение МБТ в мокроте при выполнении микробиологических исследований; сроки указывали в месяцах) в процессе терапии и улучшение рентгенологических показателей, определяемое по уменьшению степени поражения легких или более, чем на 50 %, уменьшение размера полости в процессе лечения, сроки которого также определяли в месяцах.

Объединенный относительный риск (ОР) для конверсии составил 1,97 [95 % доверительный интервал (ДИ) 1,20–3,24; $p = 0,008$] после 1 мес лечения, 1,74 (95 % ДИ 1,30–2,34; $p = 0,0002$) через 2 мес лечения, 1,53 (95 % ДИ 1,16–2,01; $p = 0,003$) после 3 мес лечения, 1,57 (95 % ДИ 1,20–2,06; $p = 0,001$) после 6 мес лечения и 1,55 (95 % ДИ 1,17–2,05; $p = 0,002$) в конце лечения. Объединенный ОР по рентгенологической динамике составил 1,38 (95 % ДИ 1,10–1,17; $p = 0,006$) в конце лечения. Комплексное лечение с применением рИФН- γ приводит к достоверному улучшению показателей «сон–отдых», «духовность», «повседневные дела», уменьшению зависимости от лекарственных препаратов и медицинской помощи [31].

Метаанализ внутримышечного введения рИФН- γ включал 3 исследования, которые показали значительное улучшение по темпам конверсии мокроты через 2 мес лечения. Рандомизированное контролируемое исследование с аэрозольным и подкожно вводимым рИФН- γ выявило значительное снижение симптомов лихорадки, хрипов и ночного потоотделения по отношению к группе сравнения после 1 мес лечения. Метаанализ дает основание утверждать, что адъювантная терапия с использованием рИФН- γ , особенно в аэрозольной форме, эффективна для пациентов с туберкулезом, так как включение ИФН- γ в комплексную терапию туберкулеза органов дыхания позволяет существенно повысить эффективность противотуберкулезной терапии (ускорить прекращение бактериовыделения и закрытие каверн в легких), улучшить показатели иммунной системы и качество жизни пациентов (в частности, по шкалам, характеризующим социальные взаимоотношения и психологическую сферу, отражающим физическое и психическое здоровье, общее самочувствие).

Следует отметить, что в последних рекомендациях Всемирной организации здравоохранения по лечению туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ, выпущенных в 2021 г., подчеркивается, что «нет рекомендаций в отношении перхлорона, ИФН- γ или сутезолида из-за отсутствия окончательных данных о результатах лечения пациента» [32]. С одной стороны, это упоминание можно воспринимать, как запрет на использование препарата, однако само упоминание рИФН- γ в таком документе из всего обширного списка патогенетических средств, используемых во фтизиатрии, да и сама мотивация отказа: «отсутствие окончательных данных» – указывают на то, что препарат имеет серьезную перспективу включения в международные рекомендации по лечению туберкулеза.

Интерферон- γ - и ВИЧ-ассоциированный туберкулез

Важной частью современного лечебного процесса во фтизиатрии является лечение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. Учитывая тот факт, что сама ВИЧ-инфекция является иммунокомпрометирующим заболеванием, назначение иммуностимулирующей терапии таким пациентам значительно ограничено серьезными опасениями необратимого срыва иммунитета и гибели пациентов. Изучение эффективности рИФН- γ у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, проведенное А. Yola и соавт. (2006) [33], показало, что эффективность препарата у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. 21 (41,2 %) пациент получил инъекции рИФН- γ (Ингарона®) в дозе 500 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение 8 нед, а остальные 30 (48,8 %) получали аналогичное лечение туберкулеза плюс плацебо. У всех пациентов средний уровень CD4⁺-Т-лимфоцитов был > 350 клеток/мкл и им ранее не проводилась высокоактивная антиретровирусная терапия. Терапия с применением рИФН- γ хорошо переносилась; основное нежелательное явление выражалось в развитии субфебрильной лихорадки. В основной группе отмечалось увеличение уровня CD4⁺-Т-лимфоцитов с $656,2 \pm 41,3$ до $728,4 \pm 74,7$ клеток/мкл ($p < 0,05$) и снижение уровня РНК ВИЧ в плазме, в том числе у 11 пациентов содержание РНК ВИЧ в плазме было снижено до неопределяемого уровня. В группе сравнения показатели практически не изменялись.

Результаты экспериментальных исследований и клинических испытаний, проведенных в основном с участием пациентов с МЛУ, позволили предложить рИФН- γ не только для сокращения продолжительного стандартного режима химиотерапии, но и для профилактического лечения латентной туберкулезной инфекции [34]. Кроме того, лечение с применением аэрозольной формы рИФН- γ может быть особенно полезно для профилактики развития микобактериальных инфекций у больных ВИЧ-инфекцией со значительно сниженным уровнем CD4⁺-Т-лимфоцитов [33].

Экономическая эффективность применения препарата

Экономическая эффективность применения рИФН- γ в комплексном лечении туберкулеза представлена в работе С.Л. Плавинского и П.И. Шабалкина (2017) [35]. Для исследования данные по стоимости терапии брали, исходя из зарегистрированной цены препарата в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [36], которая составила 4341,6 руб. за упаковку из 5 флаконов с лиофилизатом для приготовления раствора, содержащего 500 тыс. МЕ рекомбинантного человеческого интерферона-гамма в 1 флаконе. Поскольку в рамках клинического испытания препарат вводили через день на протяжении месяца, соответственно на курс было рассчитано использование 15 инъекций или 5 упаковок препарата.

На основании данных клинического исследования установлено, что общая стоимость терапии и пребывания в стационаре в группе, которая получает лечение препаратом рИФН-γ человека, составляет 40 979 руб., а в группе, не получающей этот препарат, – 56 386 руб. (без учета стандартной терапии).

Анализ влияния использования препарата показывает, что использование рИФН-γ в российских условиях приводит к увеличению продолжительности качественной жизни (на 2,1 QALY), а также к экономии средств бюджета Российской Федерации в размере до 284 млн руб., или 27,3 % средств для лечения этой группы пациентов [35].

Заключение

Таким образом, при развитии туберкулеза, особенно лекарственно-устойчивого, значительно возрастает роль иммунной системы макроорганизма, а игнорирование этой роли снижает эффективность лечения тубер-

кулеза. Важнейшую роль в развитии иммунного ответа при бактериальных инфекциях играют фагоциты. При туберкулезе фагоциты осуществляют бактерицидное действие, а также при помощи антиген-презентирующих белковых комплексов стимулируют антиген-зависимый иммунный ответ. ИФН-γ, в свою очередь, стимулирует функцию фагоцитов. Супрессирующее действие со стороны МБТ снижает синтез ИФН-γ и переводит иммунные реакции с продуктивных на экссудативные и казеозные, способствуя прогрессированию инфекции.

Назначение рИФН-γ при туберкулезе может как корректировать недостаток эндогенного цитокина, так и оказывать дополнительное иммуномодулирующее действие, повышая эффективность противотуберкулезной химиотерапии. В условиях инфицирования устойчивыми к антибиотикам штаммами микроорганизмов, а также при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции рИФН-γ может оказать существенное положительное влияние на протекание туберкулезного заболевания и ускорить выздоровление пациента.

Литература

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report, 2021. Geneva, Switzerland : WHO, 2021: 57 p.
2. Фтизиатрия : национальное руководство. М.И. Перельман (ред.). Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007: 512 с.
3. Ribeiro R. Tuberculose; quimioterapia ou imunoterapia? [Tuberculosis, chemotherapy or immunotherapy?]. *J. Med. (Oporto)*. 1948; 12 (292): 201–6. PMID: 18888651.
4. Мишин В.Ю., Завражнов С.П., Митронин А.В., Григорьев Ю.Г., Аксанова К.И., Дейкина О.Н., Мишина, А.В., Морозов И.А. Фтизиатрия : учебник. 2-изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015: 520 с.
5. Суханов Д.С. Иммунотропная терапия туберкулезной инфекции. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (3): 110–7. PMID: 23720855.
6. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Пао М., Алексеева Л.А., Мейер М., Лобзин Ю.В. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. *Журнал инфектологии*. 2015; 7 (4): 10–22. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22>
7. Tebruegge M., Dutta B., Donath S., Ritz N., Forbes B., Camacho-Badilla K., Clifford V., Zufferey C., Robins-Browne R., Hanekom W., Graham S.M., Connell T., Curtis N. Mycobacteria-specific cytokine responses detect tuberculosis infection and distinguish latent from active tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2015; 192 (4): 485–99. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201501-0059OC>
8. Ghanavi J., Farnia P., Farnia P., Velayati A.A. The role of interferon-gamma and interferon-gamma receptor in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Mycobacteriol*. 2021; 10 (4): 349–57. DOI: https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_186_21
9. Ottenhoff T.H.M., Dass R.H., Yang N., Zhang M., Wong H.E.E., Sahiratmadja E., Khor Ch.Ch., Bacht A., van Creve R., Marzuki S., Seielstad M., van de Vosse E., Hibberd M.L. Genome-wide expression profiling identifies type 1 interferon response pathways in active tuberculosis. *PLoS One*. 2012; 7 (9): e45839. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045839>
10. Travar M., Petkovic M., Verhaz A. Type I, II, and III interferons: regulating immunity to Mycobacterium tuberculosis infection. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 2016; 64 (1): 19–31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0365-7>
11. Ковальчук Л.В. Учение о воспалении в свете новых данных: развитие идей И.И. Мечникова. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2008; (5): 10–15. PMID: 19004278.
12. Ильинская И.Ф. Актуальные вопросы рациональной интерферонотерапии при туберкулезе. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2012; (3): 18–22.
13. Правада Н.С., Будицкий А.М. Комплексная терапия с применением иммунотропных препаратов при туберкулезе и система интерферона-гамма. *Вестник ВГМУ*. 2015; 4 (4): 5–14.
14. Master S.S., Rampini S.K., Davis A.S., Keller C., Ehlers S., Springer B., Timmins G.S., Sander P., Deretic V. Mycobacterium tuberculosis prevents inflammasome activation. *Cell Host Microbe*. 2008; 3 (4): 224–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.03.003>
15. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Особенности продукции интерферона гамма при туберкулезе легких. *Цитокины и воспаление*. 2012; 11 (1): 96–100.
16. Bulat-Kardum L., Etokebe G.E., Knezevic J., Balen S., Matakovic-Mileusnic N., Zaputovic L., Pavelic J., Beg-Zec Z., Dembic Z. Interferon-gamma receptor-1 gene promoter polymorphisms (G-611A; T-56C) and susceptibility to tuberculosis. *Scand. J. Immunol*. 2006; 63 (2): 142–50. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2005.01694.x>
17. Casanova J.L., Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu. Rev. Immunol*. 2002; 20: 581–620. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.081501.125851>
18. Sahiratmadja E., Alisjahbana B., de Boer T., Adnan I., Maya A., Danusantoso H., Nelwan R.H., Marzuki S., van der Meer J.W., van Crevel R., van de Vosse E., Ottenhoff T.H. Dynamic changes in pro- and anti-inflammatory cytokine profiles and gamma interferon receptor signaling integrity correlate with tuberculosis disease activity and response to curative treatment. *Infect. Immun*. 2007; 75 (2): 820–9. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.00602-06>
19. Масленников А.А., Оболенкова Н.И. Эффективность ингарона в комплексной терапии больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением. *Научный результат. Сер. Медицина и фармация*. 2016; 2 [1 (7)]: 10–6. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2016-2-1-10-16>
20. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Деева Э.Г. Интерферон-гамма: новый цитокин в клинической практике. *Ингарон*. Москва : Димитрейд График Групп, 2007: 348 с.
21. Fortes A., Pereira K., Antas P.R., Franken C.L., Dalcolmo M., Ribeiro-Carvalho M.M., Cunha K.S., Geluk A., Kritski A., Kolk A., Klatszer P., Sarno E.N., Ottenhoff T.H., Sampaio E.P. Detection of in vitro interferon-gamma and serum tumour necrosis factor-alpha in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Clin. Exp. Immunol*. 2005; 141 (3): 541–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02872.x>
22. Никулина Е.Л., Наследникова И.О., Уразова О.И., Воронкова О.В., Новицкий В.В., Некрасов Е.В., Филинюк О.В., Чурина Е.Г., Михеева К.О., Хасанова Р.Р., Серебрякова В.А., Сухаленцева Н.А. Аллельный полиморфизм гена IFNγ при туберкулезе легких. *Ме-*

дицинская иммунология. 2010; 12 (3): 259–64. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2010-3-259-264>

23. Li G., Yang F., He X., Liu Z., Pi J., Zhu Y., Ke X., Liu S., Ou M., Guo H., Zhang Z., Zeng G., Zhang G. Anti-tuberculosis (TB) chemotherapy dynamically rescues Th1 and CD8⁺ T effector levels in Han Chinese pulmonary TB patients. *Microbes Infect.* 2020; 22 (3): 119–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2019.10.001>

24. Berns S.A., Isakova J.A., Pekhtereva P.I. Therapeutic potential of interferon-gamma in tuberculosis. *ADMET DMPK.* 2022; 10 (1): 63–73. DOI: <https://doi.org/10.5599/admet.1078>

25. Liang L., Shi R., Liu X., Yuan X., Zheng S., Zhang G., Wang W., Wang J., England K., Via L.E., Cai Y., Goldfeder L.C., Dodd L.E., Barry C.E., Chen R.Y. Interferon-gamma response to the treatment of active pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2017; 21 (10): 1145–9. DOI: <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0880>

26. Abate G., Hoft D.F. Immunotherapy for tuberculosis: future prospects. *Immunotargets Ther.* 2016; 5: 37–45. DOI: <https://doi.org/10.2147/ITT.S81892>

27. Condos R., Rom W.N., Schluger N.W. Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon-gamma via aerosol. *Lancet.* 1997; 349 (9064): 1513–5. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)12273-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)12273-X)

28. Condos R., Hull F.P., Schluger N.W., Rom W.N., Smaldone G.C. Regional deposition of aerosolized interferon-gamma in pulmonary tuberculosis. *Chest.* 2004; 125 (6): 2146–55. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.125.6.2146>

29. Dawson R., Condos R., Tse D., Huie M.L., Ress S., Tseng C.H., Brauns C., Weiden M., Hoshino Y., Bateman E., Rom W.N. Immunomodulation with recombinant interferon-gamma 1b in pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* 2009; 4 (9): e6984. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006984>

■ References

1. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report, 2021.* Geneva, Switzerland : WHO, 2021: 57 p.

2. Phthisiology: national guidelines. In: M.I. Perel'man (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2007: 512 p. (in Russian)

3. Ribeiro R. Tuberculose; quimioterapia ou imunoterapia? [Tuberculosis, chemotherapy or immunotherapy?]. *J. Med. (Oporto).* 1948; 12 (292): 201–6. PMID: 18888651.

4. Mishin V.Yu., Zavrazhnoy S.P., Mitronin A.V., Grigor'ev Yu.G., Aksanova K.I., Deykina O.N., Mishina A.V., Morozov I.A. *Phthisiology: textbook.* 2nd ed., revised and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2015: 512 p. (in Russian)

5. Sukhanov D.S. Immunotropic therapy for tuberculosis infection. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2013; 85 (3): 110–7. PMID: 23720855. (in Russian)

6. Lutcky A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Meyrer M., Lobzin Yu.V. Interferon- γ : biological function and application for study of cellular immune response. *Zhurnal infektologii.* 2015; 7 (4): 10–22. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22> (in Russian)

7. Tebruegge M., Dutta B., Donath S., Ritz N., Forbes B., Camacho-Badilla K., Clifford V., Zufferey C., Robins-Browne R., Hanekom W., Graham S.M., Connell T., Curtis N. Mycobacteria-specific cytokine responses detect tuberculosis infection and distinguish latent from active tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (4): 485–99. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201501-00590C>

8. Ghanavi J., Farnia P., Farnia P., Velayati A.A. The role of interferon-gamma and interferon-gamma receptor in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Mycobacteriol.* 2021; 10 (4): 349–57. DOI: https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_186_21

9. Ottenhoff T.H.M., Dass R.H., Yang N., Zhang M., Wong H.E.E., Sahiratmadja E., Khor Ch.Ch., Bacht A., van Creve R., Marzuki S., Seielstad M., van de Vosse E., Hibberd M.L. Genome-wide expression profiling identifies type 1 interferon response pathways in active tuberculosis. *PLoS One.* 2012; 7 (9): e45839. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045839>

10. Travar M., Petkovic M., Verhaz A. Type I, II, and III interferons: regulating immunity to Mycobacterium tuberculosis infection. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.).* 2016; 64 (1): 19–31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0365-7>

30. Park S.K., Cho S., Lee I.H., Jeon D.S., Hong S.H., Smego R.A. Jr, Cho S.N. Subcutaneously administered interferon-gamma for the treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis.* 2007; 11 (5): 434–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2006.12.004>

31. Gao X.F., Yang Z.W., Li J. Adjunctive therapy with interferon-gamma for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int. J. Infect. Dis.* 2011; 15 (9): e594–600. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.05.002>

32. Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4: лечение. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза. Всемирная организация здравоохранения, 2021: 146 с.

33. Yola A., Sologub T., Nechaev V., Ivanov A. Immune-based therapy using gamma interferon ingaron in the treatment of HIV/AIDS patients with active pulmonary tuberculosis (PTB) not previously highly active antiretroviral therapy (HAART). *Retrovirology.* 2002; 3 (suppl. 1): S38. DOI: <https://doi.org/10.1186/1742-4690-3-S1-S38>

34. Reljic R. IFN-gamma therapy of tuberculosis and related infections. *J. Interferon Cytokine Res.* 2007; 27 (5): 353–64. DOI: <https://doi.org/10.1089/jir.2006.0103>

35. Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. Оценка клинико-экономической эффективности интерферона-гамма в лечении туберкулеза. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22 (6): 276–80. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID40981>

36. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год» с изменением внесенными распоряжением Правительства РФ от 23 декабря 2021 г. № 3781-р вступающими в силу с 1 января 2022 года «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2022 год». 2022.

11. Koval'chuk LV. Theory of inflammation in light of new data: development of I.I. Mechnikov ideas. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2008; (5): 10–5. PMID: 19004278. (in Russian)

12. P'inskaya I.F. Topical issues of rational interferon therapy in tuberculosis. *Klinicheskaya Immunologiya. Allergologiya. Infektologiya.* 2012; (3): 18–22. (in Russian)

13. Pravada N.S., Budritsky A.M. Complex therapy with the use of immune preparations in tuberculosis and interferon-gamma system. *Vestnik VGMU.* 2015; 4 (4): 5–14. (in Russian)

14. Master S.S., Rampini S.K., Davis A.S., Keller C., Ehlers S., Springer B., Timmins G.S., Sander P., Deretic V. Mycobacterium tuberculosis prevents inflammasome activation. *Cell Host Microbe.* 2008; 3 (4): 224–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.03.003>

15. Salina T.Yu., Morozova T.I. Features of the production of interferon gamma in pulmonary tuberculosis. *Tsitokiny i vospalenie.* 2012; 11 (1): 96–100. (in Russian)

16. Bulat-Kardum L., Etokebe G.E., Knezevic J., Balen S., Matakovic-Mileusnic N., Zaputovic L., Pavelic J., Beg-Zec Z., Dembic Z. Interferon-gamma receptor-1 gene promoter polymorphisms (G-611A; T-56C) and susceptibility to tuberculosis. *Scand. J. Immunol.* 2006; 63 (2): 142–50. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2005.01694.x>

17. Casanova J.L., Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu. Rev. Immunol.* 2002; 20: 581–620. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.081501.125851>

18. Sahiratmadja E., Alisjahbana B., de Boer T., Adnan I., Maya A., Danusantoso H., Nelwan R.H., Marzuki S., van der Meer J.W., van Crevel R., van de Vosse E., Ottenhoff T.H. Dynamic changes in pro- and anti-inflammatory cytokine profiles and gamma interferon receptor signaling integrity correlate with tuberculosis disease activity and response to curative treatment. *Infect. Immun.* 2007; 75 (2): 820–9. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.00602-06>

19. Maslennikov A.A., Obolonkova N.I. Efficiency of Ingaron in the treatment of patients with destructive pulmonary bacteriologically proven tuberculosis. *Nauchnyy rezul'tat. Ser. Meditsina i farmatsiya.* 2016; 2 [1 (7)]: 10–6. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2016-2-1-10-16> (in Russian)

20. Kiselev O.I., Ershov F.I., Deeva E.G. Interferon-gamma: a new cytokine in clinical practice. *Ingaron.* Moscow: Dimitreyd Grafik Grupp, 2007: 348 p. (in Russian)

21. Fortes A., Pereira K., Antas P.R., Franken C.L., Dalcolmo M., Ribeiro-Carvalho M.M., Cunha K.S., Geluk A., Kritski A., Kolk A., Klatser P., Sarno E.N., Ottenhoff T.H., Sampaio E.P. Detection of in vitro interferon-gamma and serum tumour necrosis factor-alpha in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Clin. Exp. Immunol.* 2005; 141 (3): 541–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02872.x>
22. Nikulina E.L., Naslednikova I.O., Urazova O.I., Voronkova O.V., Novitsky V.V., Nekrasov E.V., Filinyuk O.V., Churina E.G., Mikheeva K.O., Khasanova R.R., Serebryakova V.A., Sukhalentseva N.A. Allelic polymorphism of IFN γ gene in patients with pulmonary tuberculosis. *Meditsinskaya immunologiya.* 2010; 12 (3): 259–64. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2010-3-259-264> (in Russian)
23. Li G., Yang F., He X., Liu Z., Pi J., Zhu Y., Ke X., Liu S., Ou M., Guo H., Zhang Z., Zeng G., Zhang G. Anti-tuberculosis (TB) chemotherapy dynamically rescues Th1 and CD8⁺ T effector levels in Han Chinese pulmonary TB patients. *Microbes Infect.* 2020; 22 (3): 119–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2019.10.001>
24. Berns S.A., Isakova J.A., Pekhtereva P.I. Therapeutic potential of interferon-gamma in tuberculosis. *ADMET DMPK.* 2022; 10 (1): 63–73. DOI: <https://doi.org/10.5599/admet.1078>
25. Liang L., Shi R., Liu X., Yuan X., Zheng S., Zhang G., Wang W., Wang J., England K., Via L.E., Cai Y., Goldfeder L.C., Dodd L.E., Barry C.E., Chen R.Y. Interferon-gamma response to the treatment of active pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2017; 21 (10): 1145–9. DOI: <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0880>
26. Abate G., Hoft D.F. Immunotherapy for tuberculosis: future prospects. *Immunotargets Ther.* 2016; 5: 37–45. DOI: <https://doi.org/10.2147/ITT.S81892>
27. Condos R., Rom W.N., Schluger N.W. Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon-gamma via aerosol. *Lancet.* 1997; 349 (9064): 1513–5. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)12273-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)12273-X)
28. Condos R., Hull F.P., Schluger N.W., Rom W.N., Smaldone G.C. Regional deposition of aerosolized interferon-gamma in pulmonary tuberculosis. *Chest.* 2004; 125 (6): 2146–55. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.125.6.2146>
29. Dawson R., Condos R., Tse D., Huie M.L., Ress S., Tseng C.H., Brauns C., Weiden M., Hoshino Y., Bateman E., Rom W.N. Immunomodulation with recombinant interferon-gamma1b in pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* 2009; 4 (9): e6984. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006984>
30. Park S.K., Cho S., Lee I.H., Jeon D.S., Hong S.H., Smego R.A. Jr, Cho S.N. Subcutaneously administered interferon-gamma for the treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis.* 2007; 11 (5): 434–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2006.12.004>
31. Gao X.F., Yang Z.W., Li J. Adjunctive therapy with interferon-gamma for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int. J. Infect. Dis.* 2011; 15 (9): e594–600. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.05.002>
32. WHO tuberculosis consolidated guidelines. Module 4: treatment. Treatment of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization, 2021: 146 p. (in Russian)
33. Yola A., Sologub T., Nechaev V., Ivanov A. Immune-based therapy using gamma interferon ingaron in the treatment of HIV/AIDS patients with active pulmonary tuberculosis (PTB) not previously highly active antiretroviral therapy (HAART). *Retrovirology.* 2002; 3 (suppl. 1): S38. DOI: <https://doi.org/10.1186/1742-4690-3-S1-S38>
34. Reljic R. IFN-gamma therapy of tuberculosis and related infections. *J. Interferon Cytokine Res.* 2007; 27 (5): 353–64. DOI: <https://doi.org/10.1089/jir.2006.0103>
35. Plavinsky S.L., Shabalkin P.I. Evaluation of the clinical and economic effectiveness of interferon-gamma in the treatment of tuberculosis. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2017; 22 (6): 276–80. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID40981> (in Russian)
36. Order of the Government of the Russian Federation of 12.10.2019 No. 2406-r «On approval of the list of vital and essential medicines for 2020» as amended by Order of the Government of the Russian Federation of December 23, 2021 No. 3781-r effective from January 1, 2022 «List of vital and essential drugs for medical use for 2022». 2022. (in Russian)

Сведения об авторах

Баласанияц Гоар Сисаковна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. фтизиатрии ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: balasanjanz@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6709-6789>

Рузанов Дмитрий Юрьевич – канд. мед. наук, доцент, директор РНПЦ МТ, Минск, Республика Беларусь
E-mail: druzanoff@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5291-4937>

Authors' information

Goar S. Balasanians – MD, PhD, Prof., Prof. of Phthysio-pulmonology Dept. of S.M. Kirov MMA of the MOD of Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation
E-mail: balasanjanz@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6709-6789>

Dmitry Y. Ruzanov – MD, PhD, Docent, Director of the RSPC MT, Minsk, Republic of Belarus
E-mail: druzanoff@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5291-4937>