

## ДЕРИНАТ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ. АНАЛИЗ ОПЫТА ПРИМЕНЕНИЯ

**В. Т. Чубарян<sup>1</sup>, Е. И. Митченко<sup>1</sup>, К. С. Мильчаков<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра фтизиатрии и пульмонологии,

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова,  
Высшая школа управления здравоохранением

В обзоре рассмотрены актуальные проблемы современной фтизиатрии и пути повышения эффективности лечения, особенности иммунитета при туберкулезе, обобщен опыт применения иммуномодулятора и репаранта «Деринат».

*Ключевые слова:* туберкулез, иммунитет, лечение, «Деринат».

## DERINAT IN TUBERCULOSIS. ANALYSIS OF CLINICAL USE

**T. V. Chubaryan<sup>1</sup>, E. I. Mitchenko<sup>1</sup>, K. S. Milchakov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, department of phthisiology,

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Higher School of Health Care Management

The review considers the pressing issues of modern phthisiology, the ways of improving the effectiveness of treatment, the specific features of immunity in tuberculosis. It also summarizes the clinical use of Derinat, the reparative and immunomodulating drug.

*Key words:* tuberculosis, immunity, treatment, Derinat.

В настоящее время туберкулез остается одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем во всем мире. Это обусловлено неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по данному заболеванию, высокими показателями заболеваемости и смертности населения, поздней диагностикой и недостаточной эффективностью лечения во многих регионах мира. По данным ВОЗ, ежегодно на Земле туберкулезом заболевает 8,3—9,0 млн человек и около 1 млн умирают от этого заболевания [28, 30, 32].

В Российской Федерации эпидемическая обстановка с туберкулезом постепенно улучшается. Однако, несмотря на то, что в последние годы эпидемические показатели имеют тенденцию к снижению, и за несколько последних лет показатель заболеваемости туберкулезом снизился на 20 %, а показатель смертности от туберкулеза — на 45 % [24], все равно ситуация по туберкулезу остается напряженной. К примеру, заболеваемость туберкулезом в России в 2012 г. составила 68,0 новых случаев на 100 000 населения. Распространенность туберкулеза в нашей стране в 2012 г. составила 158,0 случаев на 100 000 населения, в 2011 г. — 168,2 на 100 000, а в 2002 г. — 271,0 случаев на 100 000 [24]. Ждать кардинального улучшения этих показателей не приходится, так как продолжают оказывать свое негативное влияние на течение эпидемического процесса и усилившиеся в последнее время миграционные процессы, и увеличение числа больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, и рост числа больных с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ к противотуберкулезным препаратам. В России случаи туберкулеза с МЛУ в 2012 г. составили 16,3 %, что в 8,6 раз выше, чем в 2000 г. [24]. Согласно данным

ВОЗ, в мире в 2012 г. распространенность МЛУ среди впервые выявленных больных составила 3,6 %, среди повторных случаев — 20,2 %. В Российской Федерации у впервые выявленных больных доля случаев МЛУ составила в 2013 г. 21,1 %, а среди пациентов с рецидивом заболевания — 38,7 % [9, 16]. Серьезную проблему представляет и туберкулез у детей. На низком уровне также продолжают оставаться показатели лечения больных туберкулезом.

Таким образом, несмотря на улучшение эпидемиологических показателей в нашей стране, обстановка по туберкулезу остается напряженной, и основная проблема в настоящее время видится в недостаточной эффективности комплексного лечения активных форм туберкулеза. Неудовлетворительными остаются показатели абациллирования и закрытия полостей распада, высока доля хронических форм туберкулеза, инвалидизации этих категорий больных. Первичная инвалидность при туберкулезе составляет примерно 4 на 10 000 населения, вторичная (накопленная) инвалидность — 8 на 10 000 населения [14]. Но даже если у пациента достигается полное клиническое излечение, все равно мы наблюдаем длительное нарушение функционирования и дыхательной, и сердечно-сосудистой, и выделительной систем.

Важно отметить, что большинство заболевших относятся к людям молодого и среднего возраста, то есть к наиболее социально активной части населения, что обуславливает большое социальное и экономическое значение данной проблемы в нашей стране. Пик заболеваемости туберкулезом приходится на возраст 25—34 года среди женщин и 35—45 лет среди мужчин.

Причин такой низкой эффективности лечения несколько:

- 1) это и упоминавшаяся ранее лекарственная устойчивость возбудителей;
- 2) низкий социальный статус больных и наличие вредных привычек;
- 3) нарушение обменных и репаративных процессов под влиянием туберкулезной инфекции;
- 4) частые побочные реакции на специфическую антибактериальную терапию (сроки приема больными химиопрепаратов составляют многие месяцы, а то и годы).

Поэтому наиболее актуальной проблемой в современной фтизиатрии является разработка новых подходов к терапии больных туберкулезом, которые привели бы к повышению эффективности лечения.

Сейчас возможности химиотерапии фактически исчерпаны, в ближайшей перспективе фармацевтическая промышленность не может дать нам новые эффективные препараты, хотя поиск таких лекарств ведется. Именно поэтому перспективен поиск патогенетических средств, которые наряду со специфической химиотерапией смогли бы повысить эффективность противотуберкулезной терапии. Поиск таких препаратов идет в нескольких направлениях:

- усиление противоинфекционного иммунитета и нормализация реактивности организма;
- активизация процессов заживления, репарации;
- потенцирование действия химиопрепаратов, преодоление механизмов формирования лекарственной устойчивости МБТ;
- снижение неблагоприятного воздействия МБТ и продуктов ее жизнедеятельности на организм больного, коррекция туберкулезной белково-энергетической недостаточности, улучшение метаболических процессов в организме.

### **Особенности изменений функционирования иммунной системы у пациентов туберкулезом**

В настоящее время особенности состояния систем врожденного и приобретенного иммунитета рассматриваются как важнейшие факторы, определяющие развитие и течение туберкулеза [10, 31].

Способность эффективно удалять патогены с поверхности слизистых, а также устойчивость фагоцитов к внутрифагосомальным возбудителям инфекций являются основными протективными факторами при защите от туберкулеза. Именно нарушение иммунологического контроля является главным условием возникновения болезни, а в последующем — причиной замедленной регрессии специфических изменений и сохранения активности туберкулезного процесса. Врожденный иммунодефицит у больных туберкулезом встречается крайне редко, зато чрезвычайно часто (до 80—90 %) обнаруживается вторичная иммунная недостаточность, которая в начале заболевания является одним из факторов его развития, а затем — углубляется вследствие болезни. Туберкулез — это классический пример

внутриклеточной инфекции. Его характерной чертой является недостаточность собственных бактерицидных систем макрофагов для элиминации микобактерий. Микобактерия туберкулеза синтезирует факторы, ингибирующие слияние фагосомы с лизосомами, поэтому фагоцитоз — незавершенный. Размножение в организме микобактерий туберкулеза, поступление в биологические жидкости и ткани их антигенов, высвобождение компонентов поврежденных клеток хозяина, метаболитов, биологически активных веществ, непосредственно или опосредованно, оказывают повреждающее влияние на иммунокомпетентные клетки больного. Проблема осложняется еще и тем, что массивная полихимиотерапия максимальными дозами препаратов может усугублять нарушения в иммунологической реактивности больного [25, 27].

При нормальном функционировании врожденной системы иммунитета участия специфического иммунитета для защиты против МБТ не требуется. Основополагающая роль врожденной системы при защите от МБТ показана многочисленными экспериментами [3, 20]. Однако при недостаточной функции альвеолярных макрофагов и нейтрофилов происходит активация специфического иммунитета. В этом случае протективный иммунный ответ ассоциирован с активацией T<sub>H</sub>1. И наоборот развитие как инвазивных процессов, так и гиперчувствительности к МБТ связано с недостаточной активацией T<sub>H</sub>1 и доминированием T<sub>H</sub>2. В нескольких исследованиях показано, что выраженность иммунных нарушений при туберкулезе коррелирует с клинической, лабораторной и радиологической динамикой инфекционного процесса [22, 31].

Одно из центральных мест в противотуберкулезном иммунитете занимает Т-клеточное звено, представленное различными субпопуляциями Т-лимфоцитов. В настоящее время Т-клеточное звено иммунитета рассматривается как основа формирования противотуберкулезного иммунитета, в то время как гуморальному звену отводится второстепенная роль [26]. Формирование клеточного иммунитета при туберкулезе обусловлено пролиферацией Т-хелперов 1-го типа, которые продуцируют большое количество провоспалительных цитокинов, концентрация которых также коррелирует с активностью заболевания. Предполагается, что пролиферация Т-хелперов 2-го типа, синтезирующих цитокины, активирующие гуморальное звено иммунитета, может негативно сказываться на течении заболевания и определять его более активное течение. Доказательством важности клеточного звена иммунитета при туберкулезе является снижение концентрации в сыворотке крови пациентов CD72<sup>+</sup>-лимфоцитов, а также индекса CD4/CD8 [7]. Снижение пролиферации Т-лимфоцитов и снижение продукции интерлейкина-2 ассоциировано с повышением устойчивости и жизнеспособности выделенных от пациентов микобактерий и формированием множественной лекарственной устойчивости. У пациентов с туберкулезом выявлено также усиление гибели

иммунокомпетентных клеток, что связывают с апоптозом, индуцированным микобактериями туберкулеза. Показано неблагоприятное влияние апоптоза и анергии иммунокомпетентных Т-клеток на течение туберкулеза различной локализации [26].

Важную роль в иммунопатогенезе туберкулеза может иметь также нарушение функционирования дендритных клеток (ДК). Показано, что у пациентов с туберкулезом наблюдается снижение созревания ДК, нарушение их дифференцировки, а также снижение концентрации в сыворотке крови ИЛ-12 — основного цитокина, продуцируемого ДК [20]. Также отмечено снижение на поверхности ДК количества молекул коstimуляции.

Таким образом, патологический процесс при туберкулезе сопровождается развитием вторичной иммуносупрессии, что делает патогенетически обоснованным включение в схему лечения больных препаратов с иммуномодулирующими свойствами. Среди таких препаратов, в первую очередь, предлагается использование индукторов интерферона [7]. В то же время их недостаточная эффективность, а также преимущественное влияние на продукцию интерферона требуют поиска новых подходов к проведению иммуномодулирующей терапии при туберкулезе.

Также патогенетически обоснованным при активном туберкулезе является назначение препаратов, влияющих на процессы заживления, ведь обратное развитие воспалительного процесса неразрывно связано с процессами репарации. Большое значение при туберкулезе имеет степень активности репаративных процессов, тесно связанных с иммунопатологией этого заболевания. Часто именно нарушение механизма репарации приводит к инвалидизации пациентов, трансформации воспалительного процесса в хроническую форму. К тому же доказано, что существует прямая зависимость от величины остаточных изменений после перенесенного туберкулеза и количеством последующих рецидивов заболевания. Активизация процессов заживления туберкулезного процесса позволяет снижать выраженность нарушений функции дыхательной и др. систем, уменьшая, таким образом, риск инвалидизации, и сокращать общую длительность курса терапии. Именно из этих соображений препараты, влияющие на процессы репарации, обязательно включают в курс терапии. В течение длительного времени для лечения туберкулеза применяется препарат метилурацил. Поиск более активных в плане репарации лекарственных средств является также одним из перспективных путей повышения эффективности лечения туберкулеза.

**Препарат «Деринат» — краткая характеристика, состав, механизм действия. Иммуномодулирующие свойства препарата «Деринат»**

«Деринат» — оригинальный отечественный препарат, содержащий натриевую соль ДНК. Лекарственная форма препарата представляет собой дезоксирибонуклеат натрия с молекулярной массой 270—500 кДа

в стерильном водном растворе 0,1—0,9%-го натрия хлорид. Интерес к применению препаратов на основе нуклеотидов при туберкулезе имеется давно, и обусловлен он не только наличием у них выраженных иммуномодулирующих свойств, но и их способностью оказывать мощное репаративное воздействие на поврежденные ткани. Показано, что деринат обладает иммунорегулирующими, иммуностимулирующими, репаративными и цитопротективными свойствами. Иммуномодулирующие свойства препарата выражаются в его способности усиливать созревание и дифференцировку лейкоцитов (в частности, различных субпопуляций лимфоцитов), изменять содержание активных молекул иммуноглобулинов, воздействовать на гуморальные факторы иммунной системы, бактерицидную активность лейкоцитов, их хемотаксис, процесс фагоцитоза, высвобождение цитокинов и компонентов лизосом [18, 19]. Помимо репаративного действия деринат проявляет еще и антиоксидантные, мембраностабилизирующие свойства. Эти механизмы определяют также цитопротективные свойства препарата при различных заболеваниях [8]. Препарат «Деринат» действует, таким образом, не только как иммуномодулятор, но и как средство для ускорения регенерации тканей, обеспечивающий более быстрое восстановление тканей и процессы репарации, что особенно актуально у пациентов с туберкулезом. Именно из-за наличия данных фармакологических эффектов деринат зарегистрирован в двух фармакологических группах (и как иммуномодулятор, и как репаратант). В дополнительных исследованиях также показано, что препарат обладает анальгетическим, противовоспалительным и антианемическим эффектом, а также детоксикационными свойствами [15].

Согласно официальной инструкции, «Деринат» (раствор для внутримышечного применения, содержащий 15 мг активного вещества дезоксирибонуклеата натрия в 1 мл) разрешен к применению для лечения ишемической болезни сердца, септических осложнений, радиационных поражений кожи, хронической обструктивной болезни легких, туберкулеза, заболеваний половой системы у мужчин и женщин и некоторых других заболеваний. Важные преимущества препарата — благоприятный профиль безопасности и переносимости, отсутствие противопоказаний (за исключением индивидуальной непереносимости) и побочных эффектов. Деринат применяется внутримышечно по 5 мл раствора в течение 1—2 минут с интервалом 24—72 часа. На территории Российской Федерации применение препарата разрешено Приказом Министерства Здравоохранения РФ (Приказ № 316 от 13.08.1996). Препарат также разрешен к применению на территории Украины, Белоруссии, Литвы, Грузии, в Узбекистане и Казахстане.

К настоящему времени проведено значительное количество исследований, показавших эффективность и безопасность применения дерината в комплексной терапии при различных инфекционных и гнойно-септических заболеваниях (при пневмониях и бронхитах раз-

личной этиологии, других инфекционных заболеваний) [2, 5, 13, 17, 23].

## **Применение препарата «Деринат» при туберкулезе**

Положительная роль препарата «Деринат» в течении генерализованного туберкулеза доказана в экспериментальном исследовании [4]. Показано, что присоединение к стандартной химиотерапевтической терапии препарата «Деринат» приводит к уменьшению индекса поражения легочной ткани и выраженности специфического воспаления и уменьшению выделения микобактерий туберкулеза из легочной ткани в 1,8 раз. Кроме того, у лабораторных животных, получавших терапию препаратом «Деринат», отмечено уменьшение выраженности альтерации в тканях, изменение экссудативного характера воспалительного процесса на продуктивный, а также активация местного иммунитета в легочной ткани.

Деринат, воздействуя на макрофаги через TLR9-рецепторы, способствует усилению ими секреции факторов, отвечающих за репарацию тканей. К тому же, деринат, являясь источником нуклеотидов, способен накапливаться в тканях-мишенях и включаться в клетку посредством пиноцитоза. Внутриклеточно деринат активирует циклазы, отвечающие за синтез циклических нуклеотидов. В клетке происходит наращивание массы органелл, активизируется энергетический метаболизм клетки, синтез РНК и ДНК и секреция внутриклеточных белков. По данным Д. Н. Носика, деринат повышает синтез ДНК в клетке. В результате воздействия дерината происходит усиление митотической активности клеток, и процесс репарации идет по пути максимально полной регенерации. Для репарации под воздействием дерината характерно восстановление именно клеточного состава пораженного участка с минимальной фибротизацией пораженного участка. Включение дерината в интенсивную фазу терапии способствует более быстрому закрытию полостей распада, рассасыванию инфильтрации, предотвращению развития выраженных фиброзных изменений в легочной ткани. Деринат способен оказывать резорбирующее действие и на уже сформированные фиброзные структуры, в результате чего происходит заживление специфического процесса с меньшими остаточными изменениями.

Полученный в экспериментальных исследованиях положительный опыт применения препарата «Деринат» во фтизиатрии получил подтверждение и в клинических исследованиях. Ю. В. Маковой и А. В. Жильцова провели клиническое исследование эффективности препарата «Деринат» у больных с легочным туберкулезом в Ярославском областном противотуберкулезном диспансере. Всего в исследование было включено 66 пациентов с легочным туберкулезом, разделенных на 2 группы. Одна из групп получала стандартную полихимиотерапию, а пациенты второй группы получали дополнительно препарат «Деринат» внутримышечно и ингаляционно. В результате исследования было показано, что добав-

ление в состав терапии легочного туберкулеза препарата «Деринат» приводит к улучшению исходов лечения в виде улучшения рассасывания инфильтративных или очаговых изменений и уменьшения размеров полостей. Дополнительное же назначение ингаляционной формы препарата приводит к значимому увеличению доли пациентов с положительной клинической и рентгенологической динамикой процесса, закрытию полостей распада и прекращению выделения микобактерий более чем в 90 % случаев. Кроме того, ни у одного пациента, пролеченного препаратом «Деринат» внутримышечно и ингаляционно, не наблюдалось отрицательной динамики патологического процесса, в то время как в группе пациентов, получавших стандартное лечение, отрицательная динамика наблюдалась у каждого десятого пациента. Назначение дерината приводило также к более быстрому регрессу интоксикационного синдрома, нормализации картины периферической крови и скорости оседания эритроцитов. По мнению авторов, оптимальным является назначение внутримышечной формы препарата «Деринат» в количестве не менее 10—15 инъекций в сочетании с его ингаляционным введением [11].

Целесообразность сочетания внутримышечного и ингаляционного применения препарата «Деринат» у пациентов с легочным туберкулезом показана и в исследовании, проведенном А. В. Мордык и соавт. В этом проспективном исследовании с включением 108 больных с впервые выявленным деструктивным легочным туберкулезом, разделенных на 2 группы (1-я группа — пациенты, получавшие стандартную терапию в сочетании с деринатом для внутримышечного и ингаляционного введения, 2-я группа — пациенты, получавшие только стандартную этиотропную терапию), показано, что назначение дерината приводит к статистически значимо более частому закрытию полостей распада (на 27 %) и укорочению сроков стационарного лечения. В группе пациентов, получавших лечение этим препаратом, также отмечено уменьшение риска развития фиброзно-кавернозного туберкулеза. Ингаляционное введение дерината при лечении туберкулеза легких в течение нескольких месяцев увеличивает частоту абациллирования пациентов (на 18,8 %), закрытия полостей распада легочной ткани (на 34,4 %) и способствует уменьшению продолжительности стационарного лечения [12].

По данным И. В. Ерохиной и соавт. применение дерината при легочном туберкулезе приводит к более быстрой нормализации общего самочувствия пациентов, уменьшению инфильтрации легочной ткани в 76 % случаев и прекращению бактериовыделительства более чем у 90 % пациентов, тогда как в контрольной группе этот показатель не превышал 60 %. Кроме того, у пациентов основной группы отмечалась нормализация показателей иммунного статуса, чего не было у пациентов контрольной группы, которым проводилась исключительно этиотропная терапия. Лабораторными признаками, подтверждающими благоприятное влияние

дерината на иммунный статус, являются уменьшение концентрации С-реактивного белка и циркулирующих иммунных комплексов, снижение доли натуральных киллеров и числа активированных Т-лимфоцитов [6].

В исследовании Л. Н. Авраменко и соавт. (2002) показана эффективность применения препарата «Деринат» в комплексном лечении пациентов с туберкулезом женских половых органов. Назначение данного иммуномодулятора способствовало нормализации показателей клеточного иммунитета за счет возрастания количества активных Т-клеток и Т-хелперов и увеличению иммунорегуляторного индекса в 2 раза, нормализации концентрации белков глобулиновой фракции. Клиническая эффективность препарата выразилась в увеличении частоты случаев нормализации менструального цикла (70 % против 30 % в контрольной группе) и снижении частоты последующих оперативных вмешательств [1].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Туберкулез является одной из наиболее актуальных и важных проблем современной медицины во всем мире. В настоящее время лечение туберкулеза по-прежнему остается сложной задачей. Важным фактором патогенеза туберкулеза является развитие вторичного иммунодефицитного состояния, неблагоприятно сказывающегося на клиническом течении заболевания. В связи с этим перспективным направлением лечения туберкулеза является применение препаратов с иммуностропной и репаративной активностью. В проведенных к настоящему времени экспериментальных и клинических исследованиях показана высокая эффективность иммунокорректора и репаранта «Деринат» в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, что выражается в более благоприятном клиническом течении заболевания и нормализации показателей иммунного статуса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авраменко Л. Н., Белокрыницкая Т. Е., Федосова Е. В. Влияние иммуномодулятора деринат на иммунитет и клиническое течение туберкулеза женских половых органов // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. — Т. 1, вып. 1. Раздел [III]. Гинекология. — М., 2002.
2. Балыкова Л. А., Родионова С. В., Ивянская Н. В. и соавт. Опыт применения Дерината при лечении хронических артритов хламидийной этиологии у детей // Мир фармации и медицины. — 2008. — № 16 (263) — С. 13.
3. Браженко Н. А., Браженко О. Н. Фтизиопульмонология. — М., 2006.
4. Серебряная Н. Б., Каплина Э. Н. Отечественные препараты из природной ДНК ДЕРИНАТ, ФЕРРОВИР // Достижения молекулярной биологии и нанотехнологий на службе здравоохранения. ЗАО Фармацевтическое предприятие «Техномедсервис». — М., 2009.
5. Дерябин П. Г., Каплина Э. Н., Носик Д. Н., Львов Д. К. Исследование активности препаратов «Ферровир» и «Деринат» против вируса гриппа птиц (H5N1) // TERRA MEDICA. — 2006. — № 1. — С. 3—4.

6. Калинина Н. М., Матвеев А. В., Кичемасов С. Х., Давыдова Н. И. Эффективность иммуномодулятора «ДЕРИНАТ» для профилактики и лечения сепсиса у тяжелообожженных // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2008. — № 3. — С. 28—33.

7. Иванов А. К. (ред.) Туберкулез. Особенности течения, возможности фармакотерапии. — СПб., 2009. — 108 с.

8. Каплина Э. Н., Вайнберг Ю. П. Деринат — природный иммуномодулятор для детей и взрослых. — М.: Научная книга, 2007. — 243 с.

9. Касаева Т. Ч. и др. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2012—2013 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Под ред. С. А. Стерликова. — М., 2014. — 72 с.

10. Кноринг Б. Е. Особенности иммунного статуса больных туберкулезом легких и его роль в диагностике, прогнозировании течения и иммунокоррекции терапии / Б. Е. Кноринг: автореф. дис. ... д. м. н. — СПб., 1996. — 48 с.

11. Маковей Ю. В., Каплина Э. Н. Применение отечественного иммуномодулятора деринат в комплексном лечении больных туберкулезом легких // Аллергология и иммунология. — М.: Медицина-Здоровье, 2000. Т. 6, № 2. — С. 168.

12. Мордык А. В., Иванова О. Г., Нагибина Л. А., Ситникова С. В., Сагалбаева Г. Ж. Применение иммунорепаранта в комплексном лечении деструктивного инфильтративного туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 10. — С. 69—74.

13. Пикуза О. И., Галимова Л. Ф., Самороднова Е. А., Агафонова Е. В. Особенности местного иммунитета при острых бронхитах и пневмониях у детей и методы их коррекции // Практическая медицина. — 2010. — № 6 (45) — С. 133—136.

14. Романенко И. А. Комплексное исследование заболеваемости, инвалидности вследствие туберкулеза и совершенствование реабилитации инвалидов в Краснодарском крае: дис. ... к. м. н. — М., 2011. — 147 с.

15. Серебряная Н. Б., Корнева Е. А. (ред.) Отечественные препараты из природной ДНК Деринат, Ферровир. Научная информация для специалистов и практических врачей. — Тверь: Издательство Триада, 2009. — 48 с.

16. Стерликов С. А. Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2011—2012 гг. — М., 2013. — 48 с.

17. Тищенко М. С., Игнатъев В. Н., Грузинцева С. Ф., Мамыкина В. М. Применение препаратов на основе природной ДНК — Дерината и Ферровира в лечении инфекционной патологии // Мир фармации и медицины. — 2006. — № 41(108) — С. 20—21.

18. Федянина Л. Н., Беседнова Н. Н., Эпштейн Л. М. и соавт. Лекарственные препараты и БАД к пище на основе нуклеиновых кислот различного происхождения // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2007. — № 4. — С. 9—12.

19. Филатов О. Ю., Кашаева О. В., Бугримов Д. Ю. и др. Морфофизиологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот // Российский Иммунологический журнал. — 2013. — Т. 7 (16), № 4.

20. Хаитова З. К., Уразова О. И., Воронкова О. В. и соавт. Особенности иммунофенотипа и цитокинсекре-

торной активности дендритных клеток у больных туберкулезом легких // FUNDAMENTAL RESEARCH. — 2013. — № 9. — С. 152—155.

21. *Хоменко А. Г.* Современные представления о патогенезе туберкулеза // Русский медицинский журнал. — 1998. — Т. 6, № 17. — С. 23—26.

22. *Хонина Н. А.* Особенности иммунитета у больных различными формами туберкулеза легких / Н. А. Хонина, С. Д. Никонов, С. В. Шпилевский и др. // Проблемы туберкулеза. — 2000. — № 4. — С. 21—23.

23. *Чернышева М. Л.* Применение иммуномодулятора деринат в комплексной терапии HCV-инфекции // Мир фармации и медицины. — 2005. — № 47 (144). — С. 15.

24. *Шилова М. В.* Взгляд на эпидемическую ситуацию с туберкулезом в Российской Федерации (в современных социально-экономических условиях) // Russian electronic journal of radiology. — 2014. — № 1. — С. 34—41.

25. *Bozzano F., Marras F., De Maria A., et al.* Immunology of tuberculosis // *Mediterr J Hematol Infect Dis.* — 2014. — Vol. 6 (1). — P. 2014—2027.

26. *Cooper A. M.* Cell-Mediated Immune Responses in Tuberculosis // *Annual Review of Immunology.* — 2009. — Vol. 27. — P. 393—422.

27. *Dutta N. K., Karakousis P. C.* Latent tuberculosis infection: myths, models, and molecular

mechanisms // *Microbiol Mol Biol Rev.* — 2014. — Vol. 78 (3). — P. 343—71.

28. *Frothingham R., Stout J. E., Hamilton C. D.* Current issues in global tuberculosis control // *Int J Infect Dis.* — 2005. — Vol. 9 (6). — P. 297—311.

29. *Glaziou P., Falzon D., Floyd K., Raviglione M.* Global epidemiology of tuberculosis // *Semin Respir Crit Care Med.* — 2013. — Vol. 34 (1). — P. 3—16.

30. *Millet J.P., Moreno A., Fina L. et al.* Factors that influence current tuberculosis epidemiology // *Eur Spine J.* — 2013. — Vol. 22 (Suppl 4). — P. 539—548.

31. *Philips J.A., Ernst J.D.* Tuberculosis Pathogenesis and Immunity // *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* — 2012. — Vol. 7. — P. 353—384.

32. *Sulis G., Roggi A., Matteelli A., Raviglione M. C.* Tuberculosis: epidemiology and control // *Mediterr J Hematol Infect Dis.* — 2014. — Vol. 6 (1). — P. 2014—2070.

## Контактная информация

**Чубарян Вартан Тарасович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, e-mail: ftiziatriia@mail.ru