DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9784-2026-25-2-32-50

CC BY 4.0

Препараты рекомбинантного интерлейкина 2 в лечении вторичной иммунной недостаточности при деструктивном туберкулезе легких: систематический обзор

В.К. Козлов[1, 2], В.В. Стельмах[3], И.Г. Козлов[4]

[1]ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова» ФМБА России; Россия, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1;
[2]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;
[3]ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 195000 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;
[4]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Виктория Валерьевна Стельмах *Viktoriia.Stelmakh@szgmu.ru*

Введение. Вторичный иммунодефицит у больных туберкулезом легких (ТБЛ) оказывает существенное влияние на течение и исход заболевания. Препараты рекомбинантного (rIL-2) интерлейкина 2 (IL-2) рассматриваются как наиболее перспективные для проведения патогенетической иммунотерапии.
Цель исследования – систематизация данных, подтверждающих сопряженность вторичной иммунной недостаточности и дефицита продукции IL-2 с патогенезом ТБЛ, и оценка результатов применения rIL-2 как патогенетически обоснованного средства иммунокоррекции.
Материалы и методы. Для поиска научных публикаций применяли базы данных Medline/PubMed, eLibrary, CyberLeninka. Статьи, соответствующие цели обзора, были отобраны за период с 1997 по 2025 г. по следующим терминам: «туберкулез», «микобактерии туберкулеза», «иммунитет».
Результаты. Систематический обзор, проведенный на основании поиска источников литературы, характеризующих состояние иммунореактивности при деструктивном ТБЛ и эффективность сочетанного применения противотуберкулезной полихимиотерапии с rIL-2, показал, что вторичная иммунная недостаточность, характерная для различных форм деструктивного ТБЛ, проявляется количественным дефицитом $CD4^+$- и/или $CD8^+$-лимфоцитов, угнетением их функциональной активности, снижением эндогенной продукции одного из главных факторов роста и дифференцировки Т-лимфоцитов – IL-2. Применению rIL-2 в сочетании со стандартной полихимиотерапией ТБЛ посвящено 20 работ, в которых наряду с клинической симптоматикой оценивались бактериологические, иммунологические, рентгенологические исходы. Все исследования были рандомизированными, 2 – двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые. Исследования суммарно включали 2730 пациентов, страдающих различными формами деструктивного ТБЛ. Использовались различные дозы, пути введения rIL-2 и продолжительность иммунотерапии. Применение rIL-2 на фоне противотуберкулезной полихимиотерапии способствует коррекции вторичного иммунодефицита, восстановлению количественных и функциональных иммунных показателей, что приводит к увеличению частоты достижения абациллирования, положительной рентгенологической динамике, улучшению клинических показателей.
Заключение. Включение цитокинотерапии rIL-2 в состав стандартной противотуберкулезной полихимиотерапии патогенетически обоснованно, достоверно повышает эффективность лечения и имеет хороший профиль безопасности.

Ключевые слова: туберкулез легких, иммунная недостаточность, иммунотерапия, рекомбинантный интерлейкин 2, цитокинотерапия

Для цитирования: Козлов В.К., Стельмах В.В., Козлов И.Г. Препараты рекомбинантного интерлейкина 2 в лечении вторичной иммунной недостаточности при деструктивном туберкулезе легких: систематический обзор. Российский биотерапевтический журнал 2026;25(2):32–50.
DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9784-2026-25-2-32-50

The effectiveness of recombinant interleukin-2 preparations in secondary immunodeficiency developing in destructive pulmonary tuberculosis. Systematic review

***Viktor K. Kozlov*[1, 2], *Viktoriya V. Stelmakh*[3], *Ivan G. Kozlov*[4]**

[1]*Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov, FMBA of Russia; 1 Bekhtereva St., St. Petersburg 192019, Russia;*
[2]*Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Embankment, St. Petersburg 199034, Russia;*
[3]*Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., St. Petersburg 195000, Russia;*
[4]*Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia*

Contacts: Viktoriya Valerievna Stelmakh *Viktoriia.Stelmakh@szgmu.ru*

Background. Secondary immunodeficiency in patients with pulmonary tuberculosis has a significant impact on the course and outcome of the disease. Recombinant (rIL-2) interleukin-2 (IL-2) preparations are considered the most promising for pathogenetic immunotherapy.
Aim. Systematization of data confirming the association of secondary immune deficiency and IL-2 deficiency with the pathogenesis of pulmonary tuberculosis and evaluation of the results of using rIL-2 as a pathogenetically substantiated means of immunocorrection.
Materials and methods. Medline/PubMed, eLibrary, and CyberLeninka were used to search for scientific publications. Articles relevant to the review objective were identified for the period from 1997 to 2025 using the following terms: tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, and immunity.
Results. A systematic review based on a literature search for sources characterizing the state of immunoreactivity in patients with destructive pulmonary tuberculosis and the effectiveness of combined use of anti-tuberculosis chemotherapy and rIL-2 showed that secondary immune deficiency is associated with various forms of destructive pulmonary tuberculosis and manifests itself in the form of lymphopenia, cellular immune deficiency, including a quantitative deficiency of $CD4^+$ and/or $CD8^+$ lymphocytes, suppression of their functional activity, and production of IL-2. Twenty studies were devoted to the use of rIL-2 in combination with standard polychemotherapy for pulmonary tuberculosis, in which bacteriological, immunological, and radiological research outcomes were assessed along with clinical symptoms. All studies were randomized, 2 of which were double-blind, randomized, placebo-controlled studies. The studies included a total of 2,730 patients suffering from various forms of destructive pulmonary tuberculosis. Various doses, routes of administration of rIL-2, and durations of immune therapy were used. The use of rIL-2 in combination with anti-tuberculosis chemotherapy helps to correct secondary immunodeficiency, restore quantitative and functional immune parameters, and increase the frequency of abacillization, leading to positive radiological dynamics and improved clinical outcomes.
Conclusion. The inclusion of cytokine therapy with rIL-2 in the standard anti-tuberculosis polychemotherapy is pathogenetically justified, reliably increases the effectiveness of treatment and has a good safety profile.

Keywords: pulmonary tuberculosis, immune deficiency, immunotherapy, recombinant interleukin-2, cytokine therapy

For citation: Kozlov V.K., Stelmakh V.V., Kozlov I.G. The effectiveness of recombinant interleukin-2 preparations in secondary immunodeficiency developing in destructive pulmonary tuberculosis. Systematic review. Rossijskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy 2026;25(2):32–50. (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9784-2026-25-2-32-50

Введение

Туберкулез легких (ТБЛ) по-прежнему остается одной из серьезных угроз здоровью человечества во всем мире. Широкая распространенность заболевания, высокая смертность от ТБЛ определяют высокую социальную значимость этого заболевания и глобализацию проблемы. На развитие эпидемического процесса по ТБЛ существенное влияние оказывают организация и уровень проведения противотуберкулезных мероприятий: своевременность периодических обследований, осуществление прививок бациллой Кальметта–Герена детям, своевременность и качество лечения противотуберкулезными препаратами пациентов, заболевших туберкулезом (ТБ), организация и уровень проведения противотуберкулезных мероприятий среди инфицированных ВИЧ [1].

Традиционно применяемая противотуберкулезная полихимиотерапия (ПХТ) доказала свою эффективность в лечении различных форм ТБЛ [2]. Однако на современном этапе фтизиатрии имеется ряд проблем, связанных с увеличением числа больных с прогрессирующим течением заболевания, развитием деструктивных форм ТБЛ, ростом полирезистентности микобактерий ТБ (МБТ) к проводимой противотуберкулезной ПХТ [3, 4]. Тенденция к росту ТБ со множественной лекарственной устойчивостью

(МЛУ-ТБ) характерна как для Российской Федерации, так и для всего мира [1]. Лечение МЛУ-ТБ часто сопровождается более высокими показателями неэффективности и смертности, чем лечение лекарственно-чувствительного ТБ (ЛЧ-ТБ). Кроме того, имеющиеся в арсенале препараты 2-го ряда более токсичны, требуют более длительных курсов лечения, более дорогостоящи, что находит отражение в низкой приверженности к терапии и снижении ее эффективности [5]. Глобальный контроль над МЛУ-ТБ затруднен отсутствием эффективных вакцин, а также методов лечения, включая препараты, направленные на организм хозяина [6].

По данным ряда авторов, примерно 25 % населения мира инфицированы МБТ, из которых большинство случаев сдерживается иммунной системой [7]. Наличие многофункциональных поляризованных Т-хелперов 1-го типа (Th1) $CD4^+$-Т-клеток (CD – cluster of differentiation), совместно экспрессирующих интерферон γ (IFN-γ), фактор некроза опухоли α (TNF-α) и IL-2, рассматривается как фактор, способствующий защите от инфекции *Mycobacterium tuberculosis* [8]. Накопленные к настоящему моменту данные свидетельствуют о том, что развитие и исход ТБ в значительной мере определяются состоянием иммунологической реактивности организма и одной из причин безуспешного лечения является именно недостаточная эффективность защитных механизмов организма [9]. Опубликованные исследования описывают наличие фенотипического дисбаланса иммунокомпетентных клеток, измененного профиля цитокинов при ТБЛ [10]. Характеристика иммунного статуса у этого контингента больных с выявлением параметров иммунной недостаточности представляет особую необходимость [11, 12].

Оценка показателей вторичной иммунной недостаточности у больных ТБ может обеспечить основу для прогнозирования течения и исхода заболевания и обоснования применения патогенетической иммунотерапии. Исследования и разработка специфических для ТБ иммунотерапевтических препаратов могут эффективно регулировать противотуберкулезный иммунный ответ и обеспечить новый подход к комбинированному лечению ТБ. В связи с этим крайне необходима разработка новых схем лечения, которые позволят сократить терапевтический период и обеспечат более высокие показатели эффективности данной категории больных.

Цель настоящего **обзора** – систематизация данных, подтверждающих сопряженность вторичной иммунной недостаточности и дефицита продукции IL-2 с патогенезом ТБЛ, и оценка результатов применения rIL-2 как патогенетически обоснованного средства иммунокоррекции.

Материалы и методы

Поиск проводили по основным базам данных PubMed/Medline, eLibrary, CyberLeninka оригинальных работ, опубликованных с 1997 по 2025 г., по направлениям, характеризующим состояние иммунитета у больных ТБЛ и эффективность иммунотерапии rIL-2 в комплексном лечении данной категории больных. Первый этап поиска литературы включал такие ключевые слова, как «туберкулез», «микобактерии туберкулеза», «иммунитет». На II этапе поиск проводили по ключевым словам: «рекомбинантный интерлейкин 2», «ТБЛ» и взаимосвязанным терминам, таким как «инфильтративный туберкулез легких», «фиброзно-кавернозный ТБЛ», «клеточно-опосредованный иммунный ответ», «вторичный иммунодефицит», «иммунотерапия», «адъювантная терапия», «множественная лекарственная устойчивость». При этом из поиска были исключены источники, описывающие ТБ у животных, внелегочные формы ТБ, а также ТБ у детей и ВИЧ-инфицированных пациентов. Дополнительно проводили поиск по референтным ссылкам метаанализов и выявленных статей.

Результаты

Характеристика вторичной иммунной недостаточности, сопутствующей деструктивным формам туберкулеза легких

Процесс поиска в базах данных и идентификации источников отражен на рис. 1.

В результате просмотра 212 научных источников были выбраны 13 сообщений с общей численностью 1822 больных ТБЛ, в которых в результате проведения клинико-иммунологических исследований были сделаны достоверные выводы о состоянии иммунологической реактивности больных деструктивным ТБЛ [13–25] (табл. 1).

Туберкулез – одно из инфекционных заболеваний, которое протекает с преимущественным поражением легких на фоне нарушений адаптивного иммунного ответа, осуществляемого в основном Т-лимфоцитами. Макрофаги и нейтрофилы, выступая в качестве первичного защитного механизма, идентифицируют и поглощают МБТ путем фагоцитоза, функционируя в дальнейшем как классические антигенпрезентирующие клетки, высвобождая IL-12 и IL-18 для облегчения пролиферации Т-клеток. Th1 способствуют продукции IFN-γ и TNF-α, что приводит к активации антимикробной защиты за счет повышения пула макрофагов соединительной ткани, Th17 и нейтрофилов периферической крови. Когда инвазивность МБТ сильнее, чем иммунитет хозяина, МБТ будет реплицироваться в гранулеме, которая может подвергаться казеозному некрозу, разжижению и кавитации, что приводит к распространению МБТ и инициации активного ТБ [26]. Восприимчивость

Рис. 1. *Релевантный поиск литературы по ключевому слову «состояние иммунитета у больных деструктивным туберкулезом легких»*
Fig. 1. *Relevant keyword literature search "immune status in patients with destructive pulmonary tuberculosis"*

к ТБ может повышаться при мутациях в рецепторах цитокинов (таких как IL-12, 18, 6, IFN-γ и TNF-α), обеспечивающих раннюю защиту, что в итоге приводит к дефектной передаче сигналов и прерывает иммунный надзор за уничтожением МБТ [27].

Другая особенность иммунного ответа при ТБ – повышенная готовность к апоптозу гранулоцитов и Т-лимфоцитов, развитие Т-клеточной анергии, а также смещение в сторону преимущественно Th2-ответа (снижение числа $CD4^+$-, $CD8^+$-, NKT-клеток) наряду с увеличением $CD19^+$-лимфоцитов и нарастанием противотуберкулезных антител у больных с двусторонним фиброзно-кавернозным ТБЛ [19].

Распространенный деструктивный ТБЛ вне зависимости от его клинической формы сопровождается выраженной недостаточностью клеточно-опосредованных механизмов иммунологической резистентности [17], снижением антигенспецифического ответа вследствие анергии Т-клеток, а также индуцированной продукции IL-2 [18].

В исследовании, проведенном Б.Е. Кнорингом и соавт. в 2019 г., установлено, что у больных с фиброзно-кавернозным ТБЛ повышение апоптоза лимфоцитов ассоциировалось с угнетением антигенспецифического пролиферативного ответа, снижением уровня $CD25^+$-лимфоцитов. При этом продукция IFN-γ, IL-2 и TNF-α была снижена у всех обследованных пациентов с МЛУ-фиброзно-кавернозным ТБЛ, наиболее существенно при двусторонней деструкции органа, что свидетельствует о предельном истощении резервов моноцитарно-макрофагальной системы, а также Т-лимфоцитов вследствие длительного массивного антигенного воздействия. Выявлена отчетливая зависимость изменений цитокинового статуса как от степени интенсивности апоптоза, так и от выраженности деструктивного процесса [19].

Э. Лесник и соавт., в 2022 г. исследуя состояние иммунной системы у 169 больных ТБЛ с первичной и приобретенной лекарственной устойчивостью МБТ, установили, что показатели клеточного иммунитета и естественной резистентности наиболее снижены у больных с МЛУ-МБТ по сравнению с ЛЧ-МБТ. Отмечали повышенную активность гуморального иммунитета на фоне недостаточности клеточного звена иммунитета вне зависимости от типа резистентности МБТ. Показатели $CD3^+$ и их функциональные характеристики отрицательно коррелировали с клиническими и рентгенологическими проявлениями туберкулезного процесса, которые свидетельствовали о более тяжелом течении ТБЛ у больных с МЛУ [22].

Данные систематического анализа указывают на то, что вторичная иммунная недостаточность при различных формах деструктивного ТБЛ проявляется недостаточностью клеточного звена иммунитета. Основные проявления включают абсолютную лимфопению, количественный дефицит

Таблица 1. *Краткая характеристика исследований, включенных в систематический анализ по направлению «Вторичная иммунная недостаточность при деструктивном туберкулезе легких»*
Table 1. *Brief description of studies included in the systematic review in the area of "Secondary immune deficiency in destructive pulmonary tuberculosis"*

Автор, год, библиографическая ссылка Author, year, bibliographic reference	**Число пациентов, включенных в исследование/вошедших в анализ данных** Number of patients included in the study/included in the data analysis	**Форма ТБЛ** Form of pulmonary tuberculosis	**Выявленные нарушения в иммунном статусе** Identified disturbances in immune status
Кноринг и соавт., 2001 [13] Knoring et al., 2001 [13]	193	Инфильтративный ТБЛ, *n* = 87; диссеминированный ТБЛ, *n* = 25; фиброзно-кавернозный ТБЛ, *n* = 49; казеозная пневмония, *n* = 32 Infiltrative pulmonary tuberculosis, *n* = 87; disseminated pulmonary tuberculosis, *n* = 25; fibrocavernous pulmonary tuberculosis, *n* = 49; caseous pneumonia, *n* = 32	Преимущественно гуморальный тип иммунного ответа. Анергия мононуклеаров крови: существенное снижение спонтанной продукции IL-2 Predominantly humoral immune response. Anergy of blood mononuclear cells: significant reduction in spontaneous IL-2 production
Уразова и соавт., 2010 [14] Urazova et al., 2010 [14]	154	Инфильтративный распространенный деструктивный ТБЛ, *n* = 97; диссеминированный ТБЛ, *n* = 37; фиброзно-кавернозный, *n* = 20; лекарственно-чувствительный и МЛУ Infiltrative widespread destructive tuberculosis of the lungs, *n* = 97; disseminated pulmonary tuberculosis, *n* = 37; fibrocavernous pulmonary tuberculosis, *n* = 20; drug-sensitive and multidrug resistance	Т-клеточный дефицит при поли- и мультирезистентном ТБЛ (снижение абсолютного количества $CD4^+CD25^+$Foxp3-клеток). Гипоэргия макрофагов. Цитокиновый дисбаланс: снижение индуцированной продукции IL-2; дефицит секреции IL-12 коррелирует со спектром лекарственной бактериорезистентности; увеличение базальной и стимулированной секреции IL-10 *in vitro* при инфильтративном лекарственно-чувствительном ТБЛ; снижение базальной и стимулированной секреции IL-10 *in vitro* при лекарственно-резистентном инфильтративном ТБЛ и лекарственно-чувствительном фиброзно-кавернозном ТБЛ T-cell deficiency in poly- and multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (decrease in the absolute number of $CD4^+CD25^+$Foxp3- cells). Macrophage hypoergy. Cytokine imbalance: decreased induced IL-2 production; IL-12 secretion deficiency correlates with the spectrum of drug-resistant bacteria; increased basal and stimulated IL-10 secretion *in vitro* in infiltrative drug-sensitive tuberculosis of the lungs; decreased basal and stimulated IL-10 secretion *in vitro* in drug-resistant infiltrative and drug-sensitive fibrocavernous tuberculosis of the lungs
Арчакова и соавт., 2008 [15] Archakova et al., 2008 [15]	60	Впервые выявленный инфильтративный ТБЛ Newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis	Абсолютная лимфопения ($CD4^+$); угнетение функциональной активности лимфоцитов; снижение индуцированной продукции IL-2; отсутствие спонтанной продукции IL-2 Absolute lymphopenia ($CD4^+$); suppression of lymphocyte functional activity; decreased induced IL-2 production; absence of spontaneous IL-2 production
Кноринг и соавт., 2010 [16] Knoring et al., 2010 [16]	135	Фиброзно-кавернозный ТБЛ Fibrocavernous pulmonary tuberculosis	Вторичный иммунодефицит: подавление клеточного иммунитета; снижение функциональной активности Т-лимфоцитов; изменения в распределении регуляторных и эффекторных субпопуляций лимфоцитов Secondary immunodeficiency: suppression of cellular immunity; decreased functional activity of T-lymphocytes; changes in the distribution of regulatory and effector lymphocyte subpopulations

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Автор, год, библиографическая ссылка Author, year, bibliographic reference	**Число пациентов, включенных в исследование/вошедших в анализ данных** Number of patients included in the study/included in the data analysis	**Форма ТБЛ** Form of pulmonary tuberculosis	**Выявленные нарушения в иммунном статусе** Identified disturbances in immune status
Воронкова и соавт., 2010 [17] Voronkova et al. 2010 [17]	123	Остро прогрессирующий ТБЛ: инфильтративный ТБЛ, *n* = 51; фиброзно-кавернозный ТБЛ, *n* = 27; диссеминированный ТБЛ, *n* = 45 Acutely progressive pulmonary tuberculosis: infiltrative pulmonary tuberculosis, *n* = 51; fibrocavernous pulmonary tuberculosis, *n* = 27; disseminated pulmonary tuberculosis, *n* = 45	Абсолютная лимфопения ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD38^+$, $CD45RA^+$); снижение спонтанной продукции IL-1β, TNF-α, IL-2; активация гуморального звена иммунитета (CD20+) Absolute lymphopenia ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD38^+$, $CD45RA^+$); decreased spontaneous production of IL-1β, TNF-α, IL-2; activation of humoral immunity ($CD20^+$)
Кноринг и соавт., 2012 [18] Knoring et al., 2012 [18]	95	Фиброзно-кавернозный ТБЛ Fibrocavernous pulmonary tuberculosis	Угнетение клеточного звена иммунитета: снижение относительного содержания Т-хелперов; снижение пролиферативной активности лимфоцитов; снижение иммунорегуляторного индекса $CD4^+/CD8^+$; повышенный апоптоз $CD4^+$- и $CD8^+$-Т-клеток; снижение индуцированной продукции IL-2 Suppression of cellular immunity: decreased relative T-helper cell count; decreased lymphocyte proliferative activity; decreased $CD4^+/CD8+$ immunoregulatory index; increased apoptosis of $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells; decreased induced IL-2 production
Кноринг и соавт., 2019 [19] Knoring et al., 2019 [19]	70	Фиброзно-кавернозный ТБЛ, МЛУ 45 % Fibrocavernous pulmonary tuberculosis, multidrug resistance 45 %	Повышение апоптоза Т-лимфоцитов; угнетение антигенспецифического пролиферативного ответа, снижение уровня $CD25^+$-лимфоцитов; снижение продукции IFN-γ, IL-2 и TNF-α Increased T-lymphocyte apoptosis; suppression of the antigen-specific proliferative response, decreased $CD25^+$ lymphocyte levels; decreased production of IFN-γ, IL-2, and TNF-α
Абильбаева и соавт., 2022 [20] Abilbayeva et al., 2022 [20]	208	Впервые выявленный ТБЛ, *n* = 125: инфильтративный ТБЛ, *n* = 67; фиброзно-кавернозный ТБЛ, *n* = 8; другие формы, *n* = 50; лекарственно-чувствительный, *n* = 56; МЛУ, *n* = 69. Рецидив ТБЛ, *n* = 83: инфильтративный ТБЛ, *n* = 45; фиброзно-кавернозный ТБЛ, *n* = 33; другие формы, *n* = 5; лекарственно-чувствительный, *n* = 10; МЛУ, *n* = 73 Newly diagnosed pulmonary tuberculosis, *n* = 125: infiltrative pulmonary tuberculosis, *n* = 67; fibrocavernous pulmonary tuberculosis, *n* = 8; other forms pulmonary tuberculosis,	Снижение продукции антигенспецифического IL-2 при фиброзно-кавернозной форме и лекарственно-резистентном ТБЛ Decreased production of antigen-specific IL-2 in fibro-cavernous form and multidrug resistance pulmonary tuberculosis

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Автор, год, библиографическая ссылка Author, year, bibliographic reference	**Число пациентов, включенных в исследование/вошедших в анализ данных** Number of patients included in the study/included in the data analysis	**Форма ТБЛ** Form of pulmonary tuberculosis	**Выявленные нарушения в иммунном статусе** Identified disturbances in immune status
Абильбаева и соавт., 2022 [20] Abilbayeva et al., 2022 [20]	208	*n* = 50; drug-sensitive, *n* = 56; multidrug resistance, *n* = 69. Relapsed pulmonary tuberculosis, *n* = 83: infiltrative pulmonary tuberculosis, *n* = 45; fibrocavernous pulmonary tuberculosis, *n* = 33; other forms pulmonary tuberculosis, *n* = 5; drug-sensitive, *n* = 10; multidrug resistance, *n* = 73	
Алыменко и соавт., 2022 [21] Alymenko et al., 2022 [21]	212	Впервые выявленный ТБЛ: деструктивный, *n* = 98; недеструктивный, *n* = 114 First identified pulmonary tuberculosis: destructive, *n* = 98; non-destructive, *n* = 114	Недеструктивный ТБЛ в 89,5 % ассоциировался с генотипом EE гена *GSTM1*, рецессивным генотипом GA гена *TNF-α* в 71,9 %. Деструктивный ТБЛ в 56,1 % случаев ассоциировался с генотипом DD гена GSTM1, в 93,3 % с доминантным генотипом GG гена TNF-α. Полиморфные варианты генов ферментов метаболизма биотрансформации ксенобиотиков (*NAT2*, *CYP2E1*, *ABCB1*, *GSTT1*) и цитокинов (IL-1β, 4, 10) не ассоциировались с наличием/отсутствием деструктивных изменений в легких Non-destructive pulmonary tuberculosis was associated with the EE genotype of the *GSTM1* gene in 89.5 % of cases, and the recessive GA genotype of the *TNF-α* gene in 71.9 %. Destructive pulmonary tuberculosis was associated with the DD genotype of the GSTM1 gene in 56.1 % of cases, and with the dominant GG genotype of the *TNF-α* gene in 93.3 %. Polymorphic variants of genes encoding enzymes involved in xenobiotic biotransformation metabolism (*NAT2, CYP2E1, ABCB1, GSTT1*) and cytokines (IL-1β, 4, 10) were not associated with the presence/absence of destructive changes in the lungs
Лесник и соавт., 2022 [22] Lesnik et al., 2022 [22]	169	ТБЛ: лекарственно-чувствительный, *n* = 80; МЛУ, *n* = 89 Pulmonary tuberculosis: drug-sensitive, *n* = 80; multidrug resistance, *n* = 89	Снижение параметров клеточного иммунитета и естественной резистентности в большей степени у больных с МЛУ микобактерий ТБ; повышение активности гуморального иммунитета вне зависимости от типа резистентности микобактерий ТБ; отрицательная корреляция уровня $CD3^+$ и их функциональных характеристик с клиническими проявлениями и рентгенологическими характеристиками у больных с МЛУ-ТБЛ A decrease in cellular immunity parameters and natural resistance to a greater extent in patients with multidrug resistance pulmonary tuberculosis; an increase in humoral immunity activity regardless of the type of resistance mycobacterium tuberculosis; a negative correlation between $CD3^+$ levels and their functional characteristics with clinical manifestations and radiological characteristics in patients with multidrug resistance pulmonary tuberculosis

Окончание табл. 1
End of table 1

Автор, год, библиографическая ссылка Author, year, bibliographic reference	**Число пациентов, включенных в исследование/вошедших в анализ данных** Number of patients included in the study/included in the data analysis	**Форма ТБЛ** Form of pulmonary tuberculosis	**Выявленные нарушения в иммунном статусе** Identified disturbances in immune status
An и соавт., 2022 [23] An et al., 2022 [23]	217	ТБЛ Pulmonary tuberculosis	Абсолютная лимфопения (снижение $CD4^+$-T-, $CD8^+$-T-, NK-, NKT-, B-лимфоцитов) Absolute lymphopenia (decrease in $CD4^+$ T-, $CD8^+$ T-, NK-, NKT-, B-lymphocytes)
Кононова и соавт., 2023 [24] Kononova et al., 2023 [24]	165	Впервые выявленный ТБЛ: инфильтративный ТБЛ, $n = 89$; диссеминированный ТБЛ, $n = 76$ Newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis, $n = 89$; disseminated pulmonary tuberculosis, $n = 76$	Снижение IL-23 в группе с диссеминированным ТБЛ; повышение экспрессии гена транскрипционного регулятора дифференцировки Th17-лимфоцитов – транскрипционного фактора RORC2 Decreased IL-23 in the group with disseminated pulmonary tuberculosis; increased expression of the gene for the transcriptional regulator of Th17 lymphocyte differentiation – transcription factor RORC2
Wang и соавт., 2023 [25] Wang et al., 2023 [25]	21	ТБЛ Pulmonary tuberculosis	Абсолютная лимфопения; снижение количества как Th1-, так и Th17-клеток; снижение абсолютного количества иммунорегуляторных клеток (NK, MAIT, γδT-клетки); дисфункции Т-клеток (включая $CD4^+$- и CD8+-Т-клетки) и NK-клеток Absolute lymphopenia; decreased numbers of both Th1 and Th17 cells; decreased absolute numbers of immunoregulatory cells (NK, MAIT, γδT cells); dysfunction of T cells (including CD4+ and $CD8^+$ T cells) and NK cells

Примечание. *ТБЛ – туберкулез легких; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; IL – интерлейкин; TNF-α – фактор некроза опухоли α; CD – кластер дифференцировки; NK – натуральные киллеры; NKT – натуральные киллерные Т-клетки; MAIT – мукозально-ассоциированные инвариантные Т-клетки; RORC2 – retinoic acid-related orphan receptor C isoform 2.*
Note. *IL – interleukin; TNF-α – tumor necrosis factor α; CD – cluster of differentiation; NK – natural killers; NKT – natural killer T-cells; MAIT – mucosal-associated invariant T cells; RORC2 – retinoic acid-related orphan receptor C isoform 2.*

CD4⁺- и/или CD8⁺-лимфоцитов, угнетение функциональной активности Т-клеток, снижение продукции IFN-γ и IL-2 (на 50–70 %), а также уменьшение в 3–4 раза количества антигенспецифических CD8⁺-Т-клеток памяти [11, 12]. В исследовании 2023 г. Y. Wang и соавт. отметили резкое снижение количества лимфоцитов у пациентов ТБЛ с тяжелым течением заболевания. У больных наблюдали снижение количества как Th1-, так и Th17-клеток. Установлено, что лимфопения затрагивает различные клеточные популяции (NK-, MAIT-, γδТ-клетки и т. д.). Исследование scRNA-seq показали, что Т-клетки (включая CD4⁺- и CD8⁺-) и NK-клетки у пациентов с тяжелой формой ТБ становятся дисфункциональными [25].

Результаты анализа с достоверной определенностью продемонстрировали, что у пациентов с активным ТБ отмечается снижение продукции IL-2 и экспрессии его рецепторов, обусловленное нарушением клеточного иммунитета и развитием вторичной иммунной недостаточности. На основании этого можно заключить, что включение иммунокоррекции препаратами rIL-2 в комплексное лечение больных деструктивным ТБЛ патогенетически обосновано. Экзогенный IL-2 позволяет преодолеть анергию Т-клеток, восстановить их функциональную активность, нормализовать популяции CD4⁺-Т- и NK-клеток, соотношение CD4/CD8, а также нивелировать супрессорную активность регуляторных Т-клеток.

Применение рекомбинантного интерлейкина 2 как патогенетически обоснованного средства иммунокоррекции

В результате анализа 213 сообщений выбрали 20 работ о применении препаратов rIL-2 при ТБЛ в качестве адъювантной иммунотерапии на фоне стандартной противотуберкулезной ПХТ [28–47] (табл. 2). Всего в отобранных исследованиях участвовали 2730 пациентов с ТБЛ, которые и вошли в окончательный анализ. Препараты rIL-2 назначали дополнительно к стандартной противотуберкулезной терапии как при впервые диагностированном ТБЛ [30, 36–40, 46, 47], так и при рецидивирующем [28, 29, 31, 32, 34, 35, 41–43], а также МЛУ-ТБ [28, 31, 34, 42–44] или лекарственно-чувствительном ТБЛ [30, 36, 38–40, 46, 47]. Средний возраст пациентов варьировал от 35 до 57 лет.

Процесс поиска в базах данных и идентификации источников отражен на рис. 2.

Эффективность терапии оценивали по клиническим, микробиологическим и рентгенологическим исходам. В исследованиях использовали различные суточные дозы (от 200 000 до 1 000 000 МЕ), пути введения rIL-2 (подкожный, внутрикожный, внутримышечный) и длительность курса адъювантной иммунотерапии (от 1 до 4 мес). Продолжительность наблюдения составила от 1 до 24 мес. Два включенных исследования были двойными слепыми плацебо-контролируемыми [28, 30].

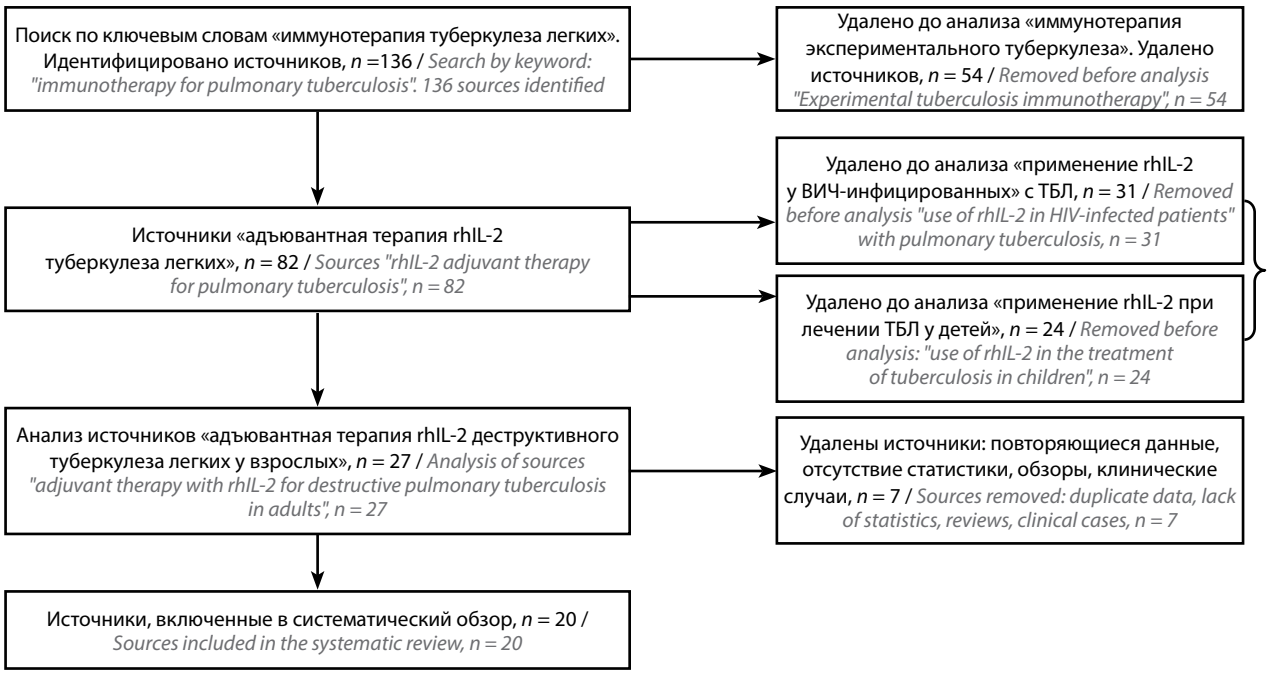

Рис. 2. *Релевантный поиск литературы по ключевому слову «иммунотерапия деструктивного туберкулеза легких с применением рекомбинантного интерлейкина 2 (человека)» (rhIL-2)*

Fig. 2. *Relevant keyword literature search "immunotherapy of destructive pulmonary tuberculosis using recombinant (human) interleukin-2" (rhIL-2)*

Таблица 2. *Краткая характеристика исследований, включенных в систематический анализ по направлению «Результаты применения рекомбинантного интерлейкина 2 (rIL-2) как патогенетически обоснованного средства иммунокоррекции при ТБЛ»*

Table 2. *Brief description of studies included in the systematic review in the area of "Results of the use of recombinant interleukin-2 (rIL-2) as a pathogenetically based immunocorrective agent for pulmonary tuberculosis"*

Автор, год, библиографическая ссылка Author, year, bibliographic reference	**Тип исследования** Type of study	**Число пациентов, включенных в исследование/вошедших в анализ данных** Number of patients included in the study/included in the data analysis	**Впервые выявленный или рецидивирующий ТБЛ** Newly diagnosed or recurrent pulmonary tuberculosis	**Чувствительность к противотуберкулезным препаратам** Sensitivity to anti-tuberculosis drugs	**Доза, путь введения r-IL2** Dose and route of administration of r-IL2	**Суммарная длительность курса назначения rIL2, мес** Total duration of rIL2 treatment, months
Johnson и соавт., 1997 [28] Johnson et al., 1997 [28]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое Randomized double-blind placebo-controlled	33	Рецидивирующий ТБЛ Recurrent pulmonary tuberculosis	МЛУ multidrug resistance	225 000 ЕД внутрикожно ежедневно или 450 000 ЕД внутрикожно с интервалом 12 ч в течение 5 дней с последующим 9-дневным «отдыхом» в течение 3 циклов 225,000 IU intradermally daily or 450,000 IU intradermally at 12-hour intervals for 5 days followed by a 9-day «rest» for 3 cycles	1
Li и соавт., 2003 [29] Li et al., 2003 [29]	Рандомизированное Randomized	51	Рецидивирующий ТБЛ Recurrent pulmonary tuberculosis	Нет данных No data	200 000 ЕД внутрикожно 1 раз в сутки 200,000 IU intradermally once daily	2
Johnson и соавт., 2003 [30] Johnson et al., 2003 [30]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое Randomized double-blind placebo-controlled	110	Впервые выявленный ТБЛ Newly diagnosed pulmonary tuberculosis	ЛЧ-ТБ drug-sensitive pulmonary tuberculosis	225 000 ЕД внутрикожно 2 раза в сутки 225,000 IU intradermally twice daily	1
Liang и соавт., 2003 [31] Liang et al., 2003 [31]	Рандомизированное Randomized	41	Рецидивирующий ТБЛ Recurrent pulmonary tuberculosis	МЛУ Multidrug resistance	200 000 ЕД внутримышечно 1 раз в сутки на протяжении 1 мес, через 1 мес повторение курса 200,000 IU intramuscularly once a day for 1 month, repeat the course after 1 month	3
Chu и соавт., 2003 [32] Chu et al., 2003 [32]	Рандомизированное Randomized	203	Рецидивирующий ТБЛ Recurrent pulmonary tuberculosis	Смешанный Mixed	200 000 ЕД внутримышечно 1 раз в сутки на протяжении 1 мес, через 1 мес повторение курса 200,000 IU intramuscularly once a day for 1 month, repeat the course after 1 month	3
Xu и соавт., 2004 [33] Xu et al., 2004 [33]	Рандомизированное Randomized	100	Смешанная Mixed forms of pulmonary tuberculosis	Нет данных No data	200 000 ЕД подкожно 1 раз в сутки на протяжении 1 мес, через 1 мес повторение курса 200,000 IU subcutaneously once a day for 1 month, repeat the course after 1 month	3

Продолжение табл. 2
Continuation of table 2

Автор, год, библиографическая ссылка Author, year, bibliographic reference	**Тип исследования** Type of study	**Число пациентов, включенных в исследование/вошедших в анализ данных** Number of patients included in the study/included in the data analysis	**Впервые выявленный или рецидивирующий ТБЛ** Newly diagnosed or recurrent pulmonary tuberculosis	**Чувствительность к противотуберкулезным препаратам** Sensitivity to anti-tuberculosis drugs	**Доза, путь введения r-IL2** Dose and route of administration of r-IL2	**Суммарная длительность курса назначения rIL2, мес** Total duration of rIL2 treatment, months
Zhang и соавт., 2005 [34] Zhang et al., 2005 [34]	Рандомизированное Randomized	40	Рецидивирующий ТБЛ Recurrent pulmonary tuberculosis	МЛУ Multidrug resistance	200 000 ЕД внутрикожно 1 раз в сутки 200,000 IU intradermally once a day	3
Yu и соавт., 2008 [35] Yu et al. 2008 [35]	Рандомизированное Randomized	83	Рецидивирующий ТБЛ Recurrent pulmonary tuberculosis	Нет данных No data	200 000 ЕД внутрикожно 1 раз в сутки 200,000 IU intradermally once a day	2
Арчакова и соавт., 2008 [36] Archakova et al., 2008 [36]	Многоцентровое проспективное рандомизированное открытое исследование с активным контролем Multicenter prospective randomized open-label active-controlled	60	Впервые выявленный ТБЛ Newly diagnosed pulmonary tuberculosis	ЛЧ-ТБ Drug-sensitive pulmonary tuberculosis	500 000 МЕ внутривенно с интервалом 48 ч между инфузиями 500,000 IU intravenously with an interval of 48 hours between infusions	1
Лысов и соавт., 2011 [37] Lysov et al., 2011 [37]	Рандомизированное Randomized	40	Впервые выявленный ТБЛ Newly diagnosed pulmonary tuberculosis	Нет данных No data	500 000 МЕ эндолимфатически с интервалом 48 ч № 3 500,000 IU endolymphatically at intervals of 48 hours No. 3	1
Song и соавт., 2011 [38] Song et al., 2011 [38]	Рандомизированное Randomized	86	Впервые выявленный ТБЛ Newly diagnosed pulmonary tuberculosis	ЛЧ-ТБ drug-sensitive pulmonary tuberculosis	600 000 ЕД подкожно 3 раза в неделю 600,000 IU subcutaneously 3 times a week	1
Xue и соавт., 2012 [39] Xue et al., 2012 [39]	Рандомизированное Randomized	48	Впервые выявленный ТБЛ Newly diagnosed pulmonary tuberculosis	ЛЧ-ТБ drug-sensitive pulmonary tuberculosis	1000 000 ЕД подкожно 3 раза в неделю 1000,000 IU subcutaneously 3 times a week	2
Tang и соавт., 2013 [40] Tang et al., 2013 [40]	Рандомизированное Randomized	62	Впервые выявленный ТБЛ Newly diagnosed pulmonary tuberculosis	ЛЧ-ТБ drug-sensitive pulmonary tuberculosis	400 000 ЕД внутрикожно 1 раз в сутки 400,000 IU intradermally once a day	3

Окончание табл. 2
End of table 2

Автор, год, библиографическая ссылка Author, year, bibliographic reference	**Тип исследования** Type of study	**Число пациентов, включенных в исследование/вошедших в анализ данных** Number of patients included in the study/included in the data analysis	**Впервые выявленный или рецидивирующий ТБЛ** Newly diagnosed or recurrent pulmonary tuberculosis	**Чувствительность к противотуберкулезным препаратам** Sensitivity to anti-tuberculosis drugs	**Доза, путь введения r-IL2** Dose and route of administration of r-IL2	**Суммарная длительность курса назначения rIL2, мес** Total duration of rIL2 treatment, months
Cui и соавт., 2014 [41] Cui и соавт., 2014 [41]	Рандомизированное Randomized	188	Рецидивирующий ТБЛ Recurrent pulmonary tuberculosis	Нет данных No data	200 000 ЕД подкожно 1 раз в сутки 200,000 IU subcutaneously once a day	2
Shen и соавт., 2015 [42] Shen et al., 2015 [42]	Рандомизированное многоцентровое Randomized multicenter	50	Рецидивирующий ТБЛ Recurrent pulmonary tuberculosis	МЛУ Multidrug resistance	500 000 ЕД внутрикожно через день в 1, 3, 5 ,7-й месяцы терапии 500,000 IU intradermally every other day in months 1, 3, 5, 7 of therapy	7
Liang и соавт., 2015 [43] Liang et al., 2015 [43]	Рандомизированное Randomized	54	Рецидивирующий ТБЛ Recurrent pulmonary tuberculosis	МЛУ Multidrug resistance	1000 000 ЕД подкожно через день 1,000,000 IU subcutaneously every other day	2
Tan и соавт., 2017 [44] Tan et al., 2017 [44]	Многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое сравнительное Multicenter prospective randomized controlled comparative	216	Смешанные формы ТБЛ Mixed forms of pulmonary tuberculosis	МЛУ Multidrug resistance	500 000 ЕД внутрикожно через день в 1, 3, 5, 7-й месяцы терапии 500,000 IU intradermally every other day in months 1, 3, 5, 7 of therapy	7
Chen и соавт., 2019 [45] Chen et al., 2019 [45]	Рандомизированное Randomized	64	Рецидивирующий ТБЛ Recurrent pulmonary tuberculosis	Нет данных No data	200 000 ЕД подкожно 1 раз в сутки 200,000 IU subcutaneously once a day	3
Nie и соавт., 2022 [46] Nie et al., 2022 [46]	Рандомизированное Randomized	1151	Впервые выявленный ТБЛ Newly diagnosed pulmonary tuberculosis	ЛЧ-ТБ Drug-sensitive pulmonary tuberculosis	400 000 ЕД внутрикожно 1 раз в сутки 400,000 IU intradermally once daily	1
Yan и соавт., 2022 [47] Yan et al., 2022 [47]	Рандомизированное Randomized	50	Впервые выявленный ТБЛ Newly diagnosed pulmonary tuberculosis	ЛЧ-ТБ Drug-sensitive pulmonary tuberculosis	500 000 ЕД внутрикожно 1 раз в сутки 500,000 IU intradermally once daily	1

Примечание. *ТБЛ – туберкулез легких; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ЛЧ-ТБ – лекарственно-чувствительный туберкулез.*
Note. *ТБЛ – pulmonary tuberculosis; МЛУ – multidrug resistant; ЛЧ-ТБ – drug-sensitive pulmonary tuberculosis.*

Одним из первых клинических исследований, доказавших клинический эффект дополнительной иммунотерапии rIL-2 при МЛУ-ТБ, было двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, выполненное в 1997 г. B.J. Johnson и соавт., включившее 33 пациента с рецидивирующим ТБЛ и МЛУ МБТ. Применение низкодозированной иммунотерапии rIL-2 в режиме ежедневного назначения 225 000 ЕД внутрикожно в течение 1 мес приводило к стимуляции иммунного ответа (увеличение количества CD25- и CD56-клеток в периферической крови). Это способствовало более интенсивному снижению бактериальной нагрузки мокроты (у 68 % пациентов основной группы против 25 % группы сравнения), а также существенному рентгенологическому улучшению (у 58 % пациентов основной группы против 42 % группы сравнения). Тогда же было установлено, что IL-2 способствует пролиферации антигенспецифических CD4- и CD8-Т-лимфоцитов, активирует сигнальный путь JAK-STAT (Janus kinase–Signal Transducer and Activator of Transcription) для транскрипции генов роста и выживания клеток [28].

В 2003 г. N.H. Chu и соавт. сообщили о результатах рандомизированного контролируемого исследования с участием 203 пациентов с МЛУ-ТБ, которые повторно проходили курс противотуберкулезной терапии [32]. Авторы показали, что иммунотерапия rIL-2 в сочетании со стандартной химиотерапией (ХТ) повышает ее эффективность, существенно не влияя на профиль безопасности. Частота отрицательных результатов бактериоскопии мокроты на 1-м и 2-м месяцах терапии соответственно составила 33,3 и 69,4 % в основной группе с применением rIL-2 и 7,2 и 44,9 % в группе стандартной противотуберкулезной терапии (p <0,01). Положительную рентгенологическую динамику к концу курса терапии наблюдали у 64,1 % пациентов, получавших дополнительно иммунотерапию rIL-2, и у 36,0 % пациентов, находящихся на стандартной противотуберкулезной терапии (p <0,001). Выявлены достоверные различия в количестве CD4 Т-клеток, соотношении CD4/CD8 и NK-клеток между двумя группами (p <0,01). Уровень растворимого рецептора интерлейкина 2 (sIL-2R) достоверно различался между двумя группами после 3 мес лечения (p <0,05). Побочные эффекты, связанные с rIL-2, встречались редко и были слабо-выраженными.

Вместе с тем, по данным двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования с участием 110 пациентов с первичным ЛЧ-ТБЛ, дополнительное ежедневное внутрикожное назначение rIL-2 450 000 МЕ в течение 1-го месяца стандартной противотуберкулезной терапии не способствовало увеличению бациллярного клиренса или улучшению клинических симптомов у данной категории больных [30]. Однако установлен умеренный системный эффект rIL-2. Об этом свидетельствовало увеличение доли CD4/CD25-Т-клеток и повышение уровней sIL-2R и IL-2 в сыворотке крови по данным проточного цитометрического анализа клеток периферической крови, окрашенных комбинацией моноклональных антител к CD3, CD4 или CD8 и CD25 (для оценки активации субсетов Т-клеток) или CD3, CD16 и CD56 (для определения NK-клеток), проводимого исходно и через 2 и 6 нед после начала противотуберкулезной терапии. Медиана процентного содержания CD4/CD25-Т-лимфоцитов была выше после 2 и 6 нед противотуберкулезной терапии у пациентов, получавших rIL-2, по сравнению с плацебо (p = 0,05 и p = 0,08 по U-критерию Манна–Уитни) [30].

А.В. Лысов и соавт. в 2011 г. сообщили об эффективном применении препарата rIL-2 (Ронколейкин®) в дозе 500 тыс. МЕ эндолимфатически в загрудинную клетчатку с интервалом 48 ч (3 введения) в составе лимфотропной смеси, содержащей канамицин, изониазид, гепарин, димексид, лидокаин. В открытом рандомизированном исследовании участвовали 40 пациентов с прогрессирующим инфильтративным ТБЛ [37]. Применение лимфотропной химиоиммунотерапии с использованием рекомбинантного препарата Ронколейкин способствовало достоверно более быстрому купированию интоксикационного и бронхолегочного синдромов, улучшению общего состояния больных прогрессирующим ТБЛ, оцениваемого по шкалам физического функционирования с 58,8 до 72,2 (p <0,05), ролевого физического функционирования с 30,5 до 53,2 (p <0,05), значительному снижению концентрации про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1b – с 184,6 до 38,21 мкмоль/л, IL-4 – с 47,68 до 4,46 мкмоль/л). Положительную рентгенологическую динамику через 2 мес после начала иммунотропной ХТ отмечали у 19 пациентов основной группы по сравнению с 3 – в группе сравнения (p <0,05).

В многоцентровом рандомизированном исследовании 2015 г. с участием 50 пациентов с МЛУ-ТБ, описанном H. Shen и соавт., стандартная противотуберкулезная ХТ была дополнена внутрикожным введением rIL-2 в дозе 500 000 МЕ 1 раз в 2 дня, в течение 1, 3, 5 и 7-го месяцев лечения. При этом негативация мазков мокроты увеличилась с 52 до 75 % (p = 0,019), негативация посевов мокроты – с 52 до 67 % (p = 0,043). Позитивную рентгенологическую динамику – рассасывание очагов поражения на 24-м месяце лечения – наблюдали у 54 % пациентов в основной группе, дополнительно получавших r-IL-2, и у 25 % пациентов, находящихся на стандартной противотуберкулезной терапии (контрольная группа) (p = 0,039). Закрытие полостей распада зарегистрировано у 23 % пациентов основной группы и у 17 % –

контрольной (p>0,05). Иммунотерапия rIL-2 не вызывала тяжелых нежелательных реакций [42].

Исследование 2017 г. Q. Tan и соавт. на большой многоцентровой когорте с участием 271 пациента с МЛУ-ТБ убедительно показало, что дополнительное назначение rIL-2 в дозе 500 000 ЕД внутрикожно через день в 1, 3, 5, 7-й месяцы проведения стандартной противотуберкулезной ПХТ (пиразинамидом, канамицином, амикацином, капреомицином, левофлоксацином, протионамидом, пара-аминосалициловой кислотой, пасиниазидом) было безопасным и способствовало сокращению традиционной 24-месячной схемы как минимум на 6 мес, с увеличением частоты излечения с 37,2 до 55,6 % (p <0,01). Иммунотерапия rIL-2 ускоряла клиренс внутрилегочных микобактерий и эффективную репарацию легочной ткани, способствуя клиническому излечению. Частота клиренса микобактерий (по данным мазков мокроты) в конце 18-месячного курса терапии была достоверно выше в группе с дополнительным назначением rIL-2 (80 % против 65 %; p <0,05), в то время как частота неудач и смертность были схожими между 2 группами (3,5 % против 5,4 %; p >0,05). Рентгенологический контроль проводили через 3, 6, 12, 18, 24 мес в период наблюдения. Пациенты группы с дополнительной иммунотропной терапией rIL-2, как правило, демонстрировали положительную рентгенологическую динамику (эффективный регресс инфильтративных изменений в легких, а также закрытие полостей) в течение более короткого периода, по сравнению с пациентами, получавшими стандартную противотуберкулезную терапию [44].

В исследовании 2022 г. W. Nie и соавт. с участием 1151 пациента с впервые выявленным ЛЧ-ТБЛ rIL-2 применяли по 500 000 ЕД внутрикожно 1 раз в сутки в течение 1-го месяца вместе с противотуберкулезной терапией. Результатом стало ускорение негативации культуры МБТ (p <0,05), а также положительная рентгенологическая динамика по скорости закрытия полости в легких (p = 0,001) [46].

Для оценки эффективности лечения необходимо указать на важность комплексного анализа эффективности лечения прогрессирующего ТБЛ с использованием клинических, микробиологических, рентгенологических и иммунологических показателей [36, 37]. Адъювантная терапия rIL-2 приводит к коррекции вторичной иммунной недостаточности и позволяет оптимизировать результаты лечения больных прогрессирующим ТБЛ. Клиническая эффективность сочетанного применения rIL-2 и стандартной противотуберкулезной ХТ проявляется более интенсивным снижением уровня эндогенной интоксикации, увеличением вероятности абациллирования мокроты и резорбции очагов на рентгенограммах, повышением частоты закрытия полостей распада. Однако клиническая эффективность и выраженность эффекта зависят от исходного иммунного статуса пациента и режима введения препарата. Хотя средние суточные дозы, способ и продолжительность введения rIL-2 варьировали в различных исследованиях, метарегрессионный анализ не выявил, что различия в этих факторах оказывают существенное влияние на эффективность rIL-2 [48].

Проведенный метаанализ, включающий 18 рандомизированных контролируемых исследований [48], убедительно показал, что адъювантная иммунотерапия rIL-2 достоверно улучшала клинические, микробиологические и рентгенологические исходы при легочных формах ТБ, даже у пациентов с МЛУ-ТБ и рецидивирующим ТБ. Дополнительное назначение к стандартной противотуберкулезной терапии rIL-2 достоверно увеличивало долю пациентов, достигших положительной рентгенологической динамики: абсорбции рентгенологического очага (отношение рисков (ОР) 1,17, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,06–1,3; p = 0,002), закрытия кавернозных полостей (ОР 1,24, 95 % ДИ 1,09–1,4); повышало вероятность конверсии культуры мокроты в отрицательную (ОР 1,27, 95 % ДИ 1,09–1,47, p = 0,002), конверсии мазка мокроты в отрицательный (ОР 1,35, 95 % ДИ 1,17–1,57; p <0,001). Применение rIL-2 не было связано с какими-либо тяжелыми нежелательными явлениями, что свидетельствует о хорошем профиле безопасности препарата. Из нежелательных явлений отмечали высокий риск развития лихорадки (ОР 2,46, 95 % ДИ 1,29–4,70; p = 0,006).

Поскольку ТБЛ является хронической инфекцией, склонной к рецидивам, не менее важен анализ отдаленных результатов иммунотерапии rIL-2. Наблюдение за пациентами в течение 1,5–4,5 года, получавшими противотуберкулезную терапию в сочетании с иммунотерапией rIL-2 (препарат Ронколейкин), показало значительное влияние проведенного лечения на частоту летальности и инвалидизации при отдаленных сроках наблюдения [49].

Обсуждение

Сценарий развития туберкулезного процесса зависит от эффективности клеточного иммунного ответа против патогена. К настоящему моменту установлено, что иммунное распознавание, иммунный ответ и иммунная регуляция *M. tuberculosis* определяют возникновение, развитие и исход заболеваний после инфицирования [26]. Прогрессирующее течение туберкулезного процесса, приводящее к хронической форме заболевания, в значительной мере обусловлено вторичной иммунной недостаточностью макроорганизма. Недостаточность клеточного иммунитета у больных деструктивным ТБЛ имеет стойкий характер и усугубляется по мере прогрессирования

и распространения специфического процесса. В условиях хронической инфекции наблюдается снижение количества Т-лимфоцитов (лимфопения, вторичный иммунодефицит), угнетение их функциональной активности, проявляющееся анергией Т-клеток, снижением продукции IFN-γ и IL-2. Проведенный систематический анализ современных исследований наглядно демонстрирует сопряженность клинического течения ТБЛ и развивающегося вторичного иммунодефицитного состояния [13–25].

Исследования, выполненные ранее, показали, что хроническая инфекция МЛУ-ТБ истощает клетки Th1 и активирует ответ клеток Th17. Более высокие уровни IL-17 способствуют активации и привлечению нейтрофилов, макрофагов и Th1-лимфоцитов к месту инфекции, пытаясь ограничить инфекцию и подавить рост МБТ. Однако, как сообщалось, IL-17 стимулирует апоптоз альвеолярных эпителиальных клеток с последующим усилением патологического повреждения тканей при ТБЛ [50]. Основная причина повышенной экспансии циркулирующих клеток Th17 у пациентов с МЛУ-ТБ – популяция γδТ-клеток, которая, как выяснилось, является основным источником микобактериального IL-17 [51].

Последние данные указывают на то, что ТБ – не мономорфное заболевание, и реакции организма на инфекцию МБТ представляют собой широкий спектр клинических проявлений, патологий иммунных и молекулярных путей (эндотипов) [52–56].

В доклинических исследованиях подтверждено, что активация и регуляция иммунитета опосредованы связанным с иммунным ответом Th1-типа IL-2. Пилотные исследования показали, что IL-2 может вызывать дифференциальную экспрессию генов в периферических мононуклеарных клетках крови, стимулированных МБТ, и усиливать пролиферацию и трансформацию $CD4^+$-Т- и NK-клеток [55], что способствует повышению эффективности стандартной противотуберкулезной ХТ. Установлено, что IL-2 способствует элиминации внутриклеточного МТБ, повышая пролиферацию NK-клеток и Т-лимфоцитов, а также увеличивая бактерицидную активность макрофагов. Поскольку IL-2 критически важный цитокин для дифференцировки Т-клеток посредством регуляции активации STAT5, это предполагает, что инфекция МБТ может подавлять экспрессию IL-2 в IFN-γ^+ $CD3^+$-Т-клетках, потенциально помогая бактериям избегать иммунного клиренса хозяина [56]. Снижение уровня IL-2 ухудшает цитотоксическую активность NK-клеток и снижает их способность лизировать и элиминировать МБТ-инфицированные клетки [54].

Так, IL-2, будучи плейотропным цитокином, вырабатывается активированными Т-лимфоцитами, играет решающую роль в иммунном ответе, необходим для активации, роста и дифференцировки нескольких семейств иммунных клеток, включая Т-, В-лимфоциты и NK-клетки. IL-2 не только контролирует процесс интратимусной дифференцировки регуляторных Т-клеток, но и направляет их дифференцировку с различными фенотипами, формируя антигенную специфичность регуляторных Т-клеток в тимусе [55]. IL-2 – также эффективный маркер для дифференциации латентной и активной туберкулезной инфекции [57]. Потенциал IL-2/IL-2R может использоваться в качестве перспективных диагностических и прогностических биомаркеров прогноза заболевания, а также терапевтических мишеней [27, 58].

Используемый в клинической практике rIL-2 обладает той же биологической активностью, что и нативная молекула [59]. Ранее показано, что на мышиных моделях инфекций *M. lepraemurium*, *M. avium* и *M. bovis bacillus* Кальметта–Герена IL-2 ограничивает репликацию микобактерий, с участием активированных макрофагов через IFN-опосредованные пути или с помощью цитотоксических Т-лимфоцитов, распознающих антигены микобактерий [60]. Эти наблюдения легли в основу исследований rIL-2 в качестве дополнительной иммунотерапии против микобактериальных заболеваний у человека.

На необходимость включения иммунотропных препаратов в комплексное лечение больных деструктивным ТБЛ указывают как недостаточная эффективность противотуберкулезной ХТ, так и ее негативное влияние на иммунореактивность больного. Иммунодестабилизирующее действие противотуберкулезной ХТ характеризуется угнетением пролиферативной реакции лимфоидных клеток крови, развитием и усугублением вторичного иммунодефицита по Т-клеточному типу, активацией гуморального иммунитета, аутоиммунных и аллергических реакций [16].

Проведенный систематический анализ рандомизированных контролируемых исследований с участием ВИЧ-серонегативных пациентов с деструктивным ТБЛ показал, что иммунокоррекция rIL-2 способствует восстановлению клеточного звена иммунитета и выступает необходимым условием для достижения положительного клинического эффекта.

Дополнительная иммунотерапия rIL-2 вместе с ХТ может улучшить результаты лечения МЛУ-ТБ [29, 31, 34, 42–44]. Адъювантная терапия rIL-2 при деструктивном ТБЛ способствует коррекции вторичного иммунодефицита, улучшает результаты стационарного лечения и оказывает существенное влияние на его отдаленные результаты [49]. На основании результатов проведенных исследований установлено, что rIL-2 эффективно улучшает лечение ТБЛ за счет восстановления дисбаланса активации CD4-Т-клеток и благоприятной модуляции ответа пути Th1/Th17

in vivo. В дальнейших исследованиях должны быть подтверждены более убедительные доказательства в пользу новой целевой иммунотерапии с оптимальной дозой иммунотерапии rIL-2, а также продолжительностью лечения.

Заключение

Патогенетическая структура иммунных дисфункций, наблюдаемая при различных формах деструктивного ТБЛ, указывает на существенную роль IL-2 в патогенезе заболевания и определяет патогенетическую обоснованность его применения в сочетании с противотуберкулезной ХТ. Коррекция вторичной иммунной недостаточности препаратами rIL-2 является одной из перспективных стратегий вмешательств при ТБЛ.

Результаты систематического анализа свидетельствуют о том, что применение адъювантной иммунотерапии rIL-2 эффективно и безопасно для пациентов с ТБЛ, особенно с МЛУ-ТБ и рецидивирующим ТБ. Иммунотерапия rIL-2 хорошо переносится большинством пациентов, не вызывая серьезных побочных эффектов, за исключением повышенного риска незначительной лихорадки. Следует предполагать дозозависимый эффект препарата и возможность сохранения последействия по окончании курса терапии, но это требует дальнейшего изучения в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Необходимы дальнейшие крупномасштабные рандомизированные контролируемые исследования для определения потенциального влияния дополнительного назначения иммунотерапии rIL-2 к стандартной противотуберкулезной терапии при ТБЛ на риск рецидива заболевания и летальности у данной категории больных, а также на долгосрочную безопасность. Целесообразно проведение дальнейших исследований для определения оптимальных схем дополнительного лечения rIL-2 у пациентов как с легочными формами ТБ, так и с внелегочным ТБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Слогоцкая Л.В., Ловачева О.В., Клевно Н.И. Стадии туберкулезной инфекции, что нового? Туберкулез и болезни легких 2025;103(2):93–101. DOI: 10.58838/2075-1230-2025-103-2-93-101
   Slogotskaya L.V., Lovacheva O.V., Klevno N.I. Stages of tuberculosis infection, What's new? Tuberkulyoz y bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases 2025;103(2):93–101. (In Russ.). DOI: 10.58838/2075-1230-2025-103-2-93-101
2. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зимина В.Н. и др. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается. Туберкулез и болезни легких 2023;101(2):8–12. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12
   Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Zimina V.N. et al. Chemotherapy for tuberculosis in russia – the story continues. Tuberkulyoz y bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases 2023;101(2):8–12 (In Russ.). DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12
3. Елисеев П.И., Байракова А.Л., Ганджалян Т.А. и др. Мониторинг мутаций, ассоциированных с устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам. Туберкулез и болезни легких 2025;103(1):45–53. DOI: 10.58838/2075-1230-2025-103-1-45-53
   Eliseev P.I., Bayrakova A.L., Gandzhalyan T.A., Zorina V.V. et al. Monitoring of mutations associated with drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberkulyoz y bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases 2025;103(1):45–53. (In Russ.). DOI: 10.58838/2075-1230-2025-103-1-45-53
4. Кукурика А.В., Веселова Е.И., Перегудова А.Б. Генетические аспекты лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к новым препаратам с противотуберкулезной активностью. Туберкулез и болезни легких 2023;101(4):87–93. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-4-87-93
   Kukurika A.V., Veselova E.I., Peregudova A.B. Genetic aspects of *Mycobacterium tuberculosis* resistance to new anti-tuberculosis drugs. Tuberkulyoz y bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases 2023;101(4):87–93. (In Russ.). DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-4-87-93
5. Иванова Д.А., Юровская Е.И., Галкина К.Ю. Фармакогенетические маркеры в лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Фармакогенетика и фармакогеномика 2025;4:29–35. DOI: 10.37489/2588-0527-2025-4-29-35
   Ivanova D.A., Yurovskaya E.I., Galkina K.Yu. Pharmacogenetic markers in the treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis. Farmakogenetika y farmakogenomika = Pharmacogenetics and Pharmacogenomics 2025;4:29–35. (In Russ.). DOI 10.37489/2588-0527-2025-4-29-35
6. Zhu L., Wang B., Gu J. et al. IFNγ-secreting T cells that highly express IL-2 potently inhibit the growth of intracellular *M. tuberculosis* in macrophages. Front Immunol 2024;15:1469118. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1469118
7. Cohen A., Mathiasen V.D., Schön T., Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2019;54(3):1900655. DOI: 10.1183/13993003.00655-2019
8. Stewart E.L., Counoupas C., Quan D.H. et al. Lung IL-17A-producing $CD4^+$ T cells correlate with protection after intrapulmonary vaccination with differentially adjuvanted tuberculosis vaccines. Vaccines (Basel) 2024;12(2):128. DOI: 10.3390/vaccines12020128
9. Wallis R.S., O'Garra A., Sher A. et al. Host-directed immunotherapy of viral and bacterial infections: past, present and future. Nat Rev Immunol 2023;23:121–33. DOI: 10.1038/s41577-022-00734-z
10. Sampath P., Natarajan A.P., Moideen K. et al. Differential frequencies of intermediate monocyte subsets among individuals infected with drug-sensitive or drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Front Immunol 2022;13:892701. DOI: 10.3389/fimmu.2022.892701

11. Чурина Е.Г., Попова А.В., Уразова О.И. и др. Экспрессия скавенджер-рецепторов CD163, CD204 и CD206 на макрофагах у больных туберкулезом легких. Бюллетень сибирской медицины 2022;21(4):140–9.
Churina E.G., Popova A.V., Urazova O.I. et al. Expression of scavenger receptors CD163, CD204, and CD206 on macrophages in patients with pulmonary tuberculosis. Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine 2022;21(4):140–9. (In Russ.).
12. Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Кампос Е.Д. и др. Особенности терапии больных туберкулезом легких гамма-интерфероном в зависимости от характера тканевой воспалительной реакции. Туберкулез и болезни легких 2023;101(5):51–8.
DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-5-51-58
Shovkun L.A., Kudlai D.A., Kampos E.D. et al. Features of therapy of patients with pulmonary tuberculosis with gamma interferon depending on the nature of the tissue inflammatory reaction. Tuberkulyoz y bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases 2023;101(5):51–8. (In Russ.).
DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-5-51-58
13. Кноринг Б.Е., Фрейдлин И.С., Симбирцев А.С. и др. Характер специфического иммунного ответа и продукция цитокинов мононуклеарами крови больных разными формами туберкулеза легких. Медицинская иммунология 2001;3(1):61–9.
Knoring B.E., Freidlin I.S., Simbirtsev A.S. et al. The nature of the specific immune response and cytokine production by blood mononuclears in patients with different forms of pulmonary tuberculosis. Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology 2001;3(1):61–9. (In Russ.).
14. Уразова О.И., Новицкий В.В., Воронкова О.В. и др. Реактивность иммунокомпетентных клеток при туберкулезе легких: молекулярно-генетическое исследование. Вестник Уральской медицинской академической науки 2010;4(32):104–7.
Urazova O.I., Novitsky V.V., Voronkova O.V. et al. Reactivity of immunocompetent cells in pulmonary tuberculosis: a molecular genetic study. Vestnik Uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Bulletin of the Ural Medical Academic Science 2010;4(32):104–7. (In Russ.).
15. Арчакова Л.И., Елькин А.В., Скворцова Л.А. и др. Ронколейкин в комплексном режиме терапии туберкулеза легких. Биопрепараты 2008;4(32):16–9.
Archakova L.I., Elkin A.V., Skvortsova L.A. et al. Roncoleukin in the complex treatment of pulmonary tuberculosis. Biopreparaty = Biopreparations 2008;4(32):16–9. (In Russ.).
16. Кноринг Б.Е., Елькин А.В., Басек Т.С., Потапенко Е.И. Состояние иммунитета у больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Пермский медицинский журнал 2010;27(6):55–61.
Knoring B.E., Elkin A.V., Basek T.S., Potapenko E.I. The state of immunity in patients with progressive fibro-cavitary pulmonary tuberculosis. Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal 2010;27(6):55–61. (In Russ.).
17. Воронкова О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Особенности иммунного дисбаланса при различных клинико-патогенетических вариантах остропрогрессирующего туберкулеза легких. Бюллетень сибирской медицины 2010;3:42–50.
DOI: 10.20538/1682-0363-2010-3-42-50.
Voronkova O.V., Urazova O.I., Novitski V.V. et al. Features of immune imbalance in various clinical and pathogenetic variants of acute-progressing pulmonary tuberculosis. Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine 2010;3:42–50 (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2010-3-42-50
18. Кноринг Б.Е., Давыдова Н.И., Басек Т.Ф. и др. Показатели иммунитета у больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом в зависимости от выраженности деструктивных изменений в легких. Медицинская иммунология 2012;14(4-5):329–36.
DOI: 10.15789/1563-0625-2012-4-5-329-336
Knoring B.E., Davidova N.I., Basek T.F. et al. Immune parameters in patients with progressive fibro-cavitary tuberculosis, depending on the severity of destructive changes in the lungs. Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology 2012;14(4-5):329–36 (In Russ.).
DOI: 10.15789/1563-0625-2012-4-5-329-336
19. Кноринг Б.Е., Давыдова Н.И., Аветисян А.О., Яблонский П.К. Апоптоз лимфоцитов и иммунный ответ у больных лекарственно-устойчивым фиброзно-кавернозным туберкулезом с различной распространенностью деструктивных изменений в легких. Медицинская иммунология 2019;21(6):1099–114.
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-6-1099-1114
Knoring B.E., Davidova N.I., Avetisian A.O., Yablonski P.K. Lymphocyte apoptosis and immune response in patients with drug-resistant fibro-cavernous tuberculosis with varying extent of destructive changes in the lungs. Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology 2019;21(6):1099–114. (In Russ.).
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-6-1099-1114
20. Абильбаева А.А., Тарабаева А.С., Охас И.М. и др. Факторы, ассоциированные с развитием рецидива туберкулеза. Туберкулез и болезни легких 2022;100(10):30–6.
DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-10-30-36
Abilbayeva A.A., Tarabayeva A.S., Okhas I.M. et al. Factors associated with tuberculosis relapses development. Tuberkulyoz y bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases 2022;100(10):30–6. (In Russ.).
DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-10-30-36
21. Алыменко М.А., Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р. и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и цитокинов с деструкцией легочной ткани у больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких 2022;100(8):25–30.
DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-8-25-30
Alymenko M.A., Valiev R.Sh., Valiev N.R. et al. Association of polymorphic gene variants of xenobiotic biotransformation enzymes with lung tissue destruction in tuberculosis patients. Tuberkulyoz y bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases 2022;100(8):25–30. (In Russ.).
DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-8-25-30
22. Лесник Э., Гинда С. Нарушения иммунитета у больных туберкулезом легких с первичной и приобретенной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза. Туберкулез и болезни легких 2022;100(10):50–6.
DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-10-50-56
Lesnik E., Ginda S. Immune disorders in patients with pulmonary tuberculosis with primary and acquired drug resistance of Mycobacterium tuberculosis. Tuberkulyoz y bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases 2022;100(10):50–6. (In Russ.).
DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-10-50-56
23. An H.R., Bai X.J., Liang J.Q et al. The relationship between absolute counts of lymphocyte subsets and clinical features in patients with pulmonary tuberculosis. Clin Respir J 2022;16(5):369–79. DOI: 10.1111/crj.13490
24. Кононова Т.Е., Уразова О.И., Серебрякова В.А. и др. Роль IL-23 в развитии Th17-лимфоцитов у пациентов с туберкулезом легких. Туберкулез и болезни легких 2023;101(5):45–50.
DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-5-45-50
Kononova T.E., Urazova O.I., Serebryakova V.A. et al. The Role of IL-23 in the Development of Th17 Lymphocytes in Pulmonary Tuberculosis Patients. Tuberkulyoz y bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases 2023;101(5):45–50. (In Russ.).
DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-5-45-50
25. Wang Y., Sun Q., Zhang Y. et al. Systemic immune dysregulation in severe tuberculosis patients revealed by a single-cell transcriptome atlas. J Infection 2023;86(5):421–38.
DOI: 10.1016/j.jinf.2023.03.020

26. Mi J., Wu X., Liang J. The advances in adjuvant therapy for tuberculosis with immunoregulatory compounds. Front Microbiol 2024;15:1380848. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1380848
27. Sampath P., Rajamanickam A., Thiruvengadam K. et al. Cytokine upsurge among drug-resistant tuberculosis endorse the signatures of hyper inflammation and disease severity. Sci Rep 2023;13(1):785. DOI: 10.1038/s41598-023-27895-8
28. Johnson B.J., Bekker L.G., Rickman R. et al. rhuIL-2 adjunctive therapy in multidrug resistant tuberculosis: a comparison of two treatment regimens and placebo. Tuber Lung Dis 1997;78(3–4): 195–203. DOI: 10.1016/s0962-8479(97)90026-5
29. Li H.B., Zhang C.X., Yu J. et al. Recombinant human interleukin-2 as adjuvant for the retreatment of patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. J Clin Med 2003;7(5):472–3.
30. Johnson J.L., Sekasanvu E., Okwera A. et al. Randomized trial of adjunctive interleukin-2 in adults with pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;168(2):185–91. DOI: 10.1164/rccm.200211-1359OC
31. Liang Q., Li S., Tian L. Clinical trial report on adjuvant treatment of pulmonary tuberculosis with recombinant human interleukin-2. Chinese Journal of Practical Internal Medicine 2003;23(5):294–5.
32. Chu N.H., Zhu L.Z., Yie Z.Z. et al. A controlled clinical study on the efficacy of recombinant human interleukin-2 in the treatment of pulmonary tuberculosis. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2003;26(9):548–51. PMID: 14521759
33. Xu J.Y., Wu B. Adjuvant treatment of pulmonary tuberculosis with recombinant human interleukin-2. International Medicine and Health Guidance News 2004;10(14):51–2.
34. Zhang H.M., Wu W.H., Han Z.R. et al. The clinical observation on adjunctive immunotherapy with recombinant human IL-2 in adults with retreatment pulmonary tuberculosis. Chinese Journal of Antituberculosis 2005;27(4):219–23.
35. Yu L.F., Zhu J., Xu J. et al. Effect of recombinant human interleukin-2 on retreated pulmonary tuberculosis. Modern Practical Medicine 2008;20(7):542–3.
36. Оценка эффективности и безопасности Ронколейкина® в комплексной терапии инфильтративного деструктивного туберкулеза легких. Отчет о результатах многоцентрового проспективного рандомизированного открытого исследования с активным контролем. Санкт-Петербург, 2008.
Evaluation of the efficacy and safety of Roncoleukin® in the complex therapy of infiltrative destructive pulmonary tuberculosis. Report on the results of a multicenter prospective randomized open-label study with active control. St. Petersburg, 2008. (In Russ.).
37. Лысов А.В., Редькин Ю.В., Казаков А.В. и др. Эффективность эндолимфатического введения Ронколейкина с комплексом противотуберкулезных препаратов при лечении больных прогрессирующим туберкулезом легких. *Terra Medica* 2009;4–5:13–6.
Lysov A.V., Redkin Yu.V., Kazakov A.V. et al. Efficiency of endolymphatic administration of Roncoleukin with a complex of anti-tuberculosis drugs in the treatment of patients with progressive pulmonary tuberculosis. *Terra Medica* 2009; 4–5:13–16. (In Russ.).
38. Song S.B. Efficacy of recombinant human interleukin-2 (125ala) in adjuvant treatment of smear positive pulmonary tuberculosis complicated with diabetes. Clinical Pulmonary Medicine 2011;16(11):1798–9.
39. Xue X., Qiu Y. The clinical observation on adjunctive immunotherapy with recombinant human IL-2 in adults with treatment pulmonary tuberculosis. Clinical Pulmonary Medicine 2012;17(2):279–81.
40. Tang T.B., Wang J.P., Wu D., Gao Y.G. Effect of recombinant human interleukin-2 injection on pulmonary tuberculosis complicated with type 2 diabetes. Chinese Pharmaceutical 2013;16(11):1717–9.
41. Cui D.G., Zhu W.J. Efficacy and safety of recombinant human interleukin -2 in the adjuvant treatment of relapsing infiltrative pulmonary tuberculosis. Life Sci J 2014;11(7):543–7.
42. Shen H., Min R., Tan Q. et al. The beneficial effects of adjunctive recombinant human interleukin-2 for multidrug resistant tuberculosis. Arch Med Sci 2015;11(3):584–90. DOI: 10.5114/aoms.2015.52362
43. Liang R.X. Clinical analysis of adjuvant therapy with recombinant human interleukin-2 in the treatment of retreatment pulmonary tuberculosis. Int Med Health Guidance News 2015;21(16):2417–9.
44. Tan Q., Min R., Dai G.Q. et al. Clinical and immunological effects of rhIL-2 therapy in eastern Chinese patients with multidrug-resistant tuberculosis. Sci Rep 2017;7(1):17854. DOI: 10.1038/s41598-017-18200-5
45. Chen H.Y., Xu D.J., Peng W.Y. et al. Clinical effect of recombinant human interleukin-2 immunization for injection in adjuvant therapy for pulmonary tuberculosis. Chinese Medicine Pharmacy 2019;9(5):156–9.
46. Nie W., Wang J., Zeng J. et al. Adjunctive interleukin-2 for the treatment of drug-susceptible tuberculosis: a randomized control trial in China. Infection 2022;50(2):413–21. DOI:10.1007/s15010-021-01698-3
47. Yan P. Effect of recombinant human interleukin-2 for injection combined with 2HREZ/4HRE regimen in the treatment of primary smear positive pulmonary tuberculosis patients. Chinese Foreign Medicine Research 2022;20(2):120–3.
48. Sheng L., Li X., Weng F. et al. Efficacy and safety of adjunctive recombinant human interleukin-2 for patients with pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. J Trop Med 2022;23:5071816. DOI: 10.1155/2022/5071816
49. Кроткова Е.Н., Гельберг И.С. Оценка клинической эффективности Ронколейкина® у больных распространенными формами туберкулеза легких по данным отдаленных результатов. Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2004;4(8):45–8.
Krotkova E.N., Gelberg I.S. Evaluation of the clinical efficacy of Roncoleukin® in patients with widespread forms of pulmonary tuberculosis based on long-term results. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Grodno State Medical University 2004;4(8):45–8. (In Russ.).
50. Elmadbouly A.A., Abdul-Mohymen A.M., Eltrawy H.H. et al. The association of IL-17A rs2275913 single nucleotide polymorphism with anti-tuberculous drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis. J Genet Eng Biotechnol 2023;21(1):90. DOI: 10.1186/s43141-023-00542-5
51. Kayongo A., Nyiro B., Siddharthan T. et al. Mechanisms of lung damage in tuberculosis: implications for chronic obstructive pulmonary disease. Front Cell Infect Microbiol 2023;13:1146571. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1146571
52. DiNardo A.R., Gandhi T., Heyckendorf J. et al. Gene expression signatures identify biologically and clinically distinct tuberculosis endotypes. Eur Respir J 2022;60(3):2102263. DOI: 10.1183/13993003.02263-2021
53. Pol J.G., Caudana P., Paillet J. et al. Effects of interleukin-2 in immunostimulation and immunosuppression. J Exp Med 2020;217(1): e20191247. DOI: 10.1084/jem.20191247.e20191247
54. Xue Y., Wu X.Q. Interpretation of the immune function assessment section in the Expert Consensus on Immune Function Assessment and Immunotherapy for Active Tuberculosis Patients (2021 Edition). Chinese Journal of Antituberculosis 2023;45(2):134–8. DOI:10.19982/j.issn.1000-6621.20220421.10.19982/j.issn.1000-6621.202204
55. Apert C., Galindo-Albarrán A.O., Castan S. et al. IL-2 and IL-15 drive intrathymic development of distinct periphery-seeding $CD4^+Foxp3^+$ regulatory T lymphocytes. Front Immunol 2022;13:965303. DOI: 10.3389/fimmu.2022.965303
56. Jeger-Madiot R., Vaineau R., Heredia M. et al. Naive and memory $CD4(^+)$ T cell subsets can contribute

to the generation of human Tfh cells. Science 2022;25:103566. DOI: 10.1016/j.isci.2021.103566
57. Adhikary S., Leo S., Banerjee A. et al. Evaluating the expression level of serum Interleukin-2, lipoarabinomannan and circulating MicroRNA-29a as diagnostic biomarkers for pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis: a pilot study. Ann Med 2025;57(1):2527949. DOI: 10.1080/07853890.2025.2527949
58. ZhangY., Kong Q., Fan J., Zhao H. Interleukin-2 and its receptors: implications and therapeutic prospects in immune-mediated disorders of central nervous system. Pharmacol Res 2025;213:1–17. DOI: 10.1016/j.phrs.2025.107658
59. Doyle M.V., Lee M.T., Fong S. Comparison of the biological activities of human recombinant interleukin-2(125) and native interleukin-2. J Biol Response Mod 1985;4(1):96–109. PMID: 3920358.
60. Jeevan A., Asherson G.L. Recombinant interleukin-2 limits the replication of *Mycobacterium lepraemurium* and *Mycobacterium bovis* BCG in mice. Lymphokine Res 1988;7(2):129–40. PMID: 3043114

Вклад авторов
В.К. Козлов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, текста рукописи;
В.В. Стельмах: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
И.Г. Козлов: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи.
Authors' contribution
V.K. Kozlov: development of the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, and manuscript text;
V.V. Stelmakh: development of the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article, and manuscript text;
I.G. Kozlov: development of the research design and manuscript text.

ORCID авторов / ORCID of authors
В.К. Козлов / V.K. Kozlov: https://orcid.org/0000-0002-5751-215X
В.В. Стельмах / V.V. Stelmakh: https://orcid.org/0000-0001-7942-1227
И.Г. Козлов / I.G. Kozlov: https://orcid.org/0000-0002-9694-5687

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. the authors declares no conflict of interest.

Финансирование. Данное исследование не имело какой-либо поддержки от сторонних организаций.
Funding. This study did not have any support from outside organizations.

Статья поступила: 04.12.2025. **Принята к публикации:** 20.05.2026. **Опубликована онлайн:** 15.07.2026.
Article submitted: 04.12.2025. **Accepted for publication:** 20.05.2026. **Published online:** 15.07.2026.