

УДК 615.371+616-092/093

Цитокины как предиктор развития процесса при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких

Б.Е. Кноринг¹, Н.И. Давыдова²¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии;² Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС РФ, Санкт-Петербург

Cytokine production as a predictor of fibro-cavernous tuberculosis process development

B.E. Knoring¹, N.I. Davydova²¹ Saint-Petersburg Research Institute for Phthisiopulmonology;² A.M. Nikiforov All-Russian Centre for Emergency Medicine and Radiology, Saint-Petersburg

Резюме

В работе исследована секреторная активность мононуклеаров периферической крови у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) с различной распространенностью патологического процесса. Проанализированы показатели продукции IFN- γ , IL-2, TNF- α , IL-8, IL-4, IL-10. Показано, что дисбаланс в продукции цитокинов имеет место у всех больных ФКТ. При этом выраженность нарушений в синтетической функции клеток согласуется с увеличением тяжести процесса. Отмечено различие в секреции цитокинов в ответ на разные индукторы. При остро прогрессирующем ФКТ выявлено преимущественное подавление синтетической способности специфических клонов лимфоцитов. Резкое снижение продукции ряда цитокинов, включая IL-10, в ответ на индукцию туберкулином характеризует значительную распространенность и тяжесть процесса у больных с неуклонно прогрессирующим ФКТ. Показана наибольшая информативность туберкулиндуцированной продукции цитокинов для оценки характера и прогноза течения болезни.

Нарушения секреторной способности клеток, изменения направленности цитокинового баланса отражают состояние иммунокомпетентных клеток, выраженность патологического процесса и позволяют своевременно откорректировать проводимую терапию.

Ключевые слова: туберкулез; туберкулез легких; цитокины.

Resume

Peripheral mononuclear cells' secreting activity in patients with different development of fibro-cavernous tuberculosis was studied. IFN- γ , IL-2, TNF- α , IL-8, IL-4, IL-10 production levels were assayed. Cytokine production misbalance was observed in all patients with fibro-cavernous tuberculosis was observed. The dysfunction level magnitude correlated with severity of the process. Cytokine secretion induced by different inductors differed. In case of acute progressing fibro-cavernous tuberculosis suppression of synthetic abilities of lymphocytes' specific clones was observed.

Pronounced decrease of cytokines production, including IL-10, in response to tuberculin induction is specific to more generalized progressing cases. Tuberculin induced cytokines production levels were most informative in evaluation of the process malignancy and clinical course prognosis.

Cells' secreting malfunction and changes in cytokines balance reflect the state of immune competent cells, development of the pathologic process. Their timely assessment and corrections of chemotherapy may improve treatment results.

Key words: tuberculosis; pulmonary tuberculosis; cytokines.

Введение

Фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ) — хронический воспалительный процесс, при котором вторичная иммунная недостаточность, развившаяся в результате неадекватного иммунного ответа на проникновение возбудителя, наряду с несостоятельностью компенсаторных механизмов обуславливает развитие тяжелого деструктивного процесса с формированием множественных полостей распада и неэффективностью специфической терапии [1–3].

В большинстве случаев ФКТ после проведения специфической и патогенетической терапии наступает реактивация процесса. Известно, что возникновение и развитие туберкулеза легких практически всегда сопровождается нарастанием каких-либо дисфункций со стороны иммунной системы [4–7]. Длительно текущий хронический процесс приводит не только к изменению количества различных иммунокомпетентных клеток [8–11], но и к выраженным нарушениям их функциональной активности и цитокиновой регуляции [5, 12].

Секреция цитокинов, продуцентами которых являются различные клетки, при различных формах туберкулеза, имеет существенные отличия [13, 14]. Особенности развития туберкулезного процесса в значительной мере зависят от направленности изменений цитокинового баланса. Характер выявленных при ФКТ нарушений в секреции цитокинов, их направленность и оценка клинической значимости неоднозначны, что, по-видимому, связано с обследованием различных групп больных прогрессирующим ФКТ на разных этапах развития болезни [15–18].

Исследование особенностей синтеза цитокинов в ответ на специфический антиген и неспецифический стандартный индуктор при неуклонно прогрессирующем ФКТ позволит оценить характер нарушений иммунитета, уточнить факторы, способствующие развитию тяжелой патологии, резистентности к специфической терапии, целесообразности проведения иммунотерапии, а также прогнозирование течения и исхода патологического процесса.

Цель настоящего исследования — определение особенностей цитокинового баланса у больных неуклонно прогрессирующим ФКТ с различной распространенностью процесса.

Материал и методы

В исследование включены 140 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом, неуклонно прогрессирующим на фоне проводимой терапии. Из них у 23 пациентов специфический процесс был осложнен эмпиемой плевры. У всех больных при поступлении

установлены выраженная интоксикация, массивное бактериовыделение. Штаммы выделенных микобактерий имели множественную лекарственную устойчивость. Среди больных с ФКТ, неосложненным эмпиемой (117 человек), выраженный распад легочной ткани (более 5 сегментов) выявлен у 64 больных, менее распространенные (ограниченные) деструктивные изменения (меньше или равно 5 сегментам) имели место у 53 пациентов. Больные с большей протяженностью деструктивных изменений составили 1-ю группу, с более ограниченными изменениями — 2-ю группу. В качестве группы сравнения обследованы пациенты с туберкулезом легких (21 человек) и практически здоровые лица — доноры (21 человек).

У больных определяли концентрацию цитокинов: интерлейкина (IL) IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, TNF- α и интерферона-гамма (IFN- γ) в сыворотке крови и супернатантах мононуклеаров (МПК), индуцированных фитогемагглютинином (FGA) и туберкулином (PPD), а также в нестимулированных — методом иммуноферментного анализа, используя тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Мононуклеары выделяли из периферической крови седиментацией в градиенте плотности фиколл-урографина ($\rho=1077$ г/см³) [19].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Для выявления статистической достоверности различий между группами был использован критерий Стьюдента. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне двусторонней статистической значимости (p) менее 0,05. Для выявления зависимостей между переменными использовались коэффициенты ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

При изучении продукции цитокинов у больных прогрессирующим ФКТ получены следующие основные результаты.

Продукция IFN- γ и IL-2, индуцированного как специфическим, так и неспецифическим митогеном, у больных туберкулезом была достоверно ниже, чем у практически здоровых людей (табл. 1). Наиболее низкий уровень синтеза IFN- γ и IL-2 был характерен для пациентов с ФКТ с многочисленными полостями распада в легких и с эмпиемой плевры. При этом продукция IL-2, индуцированная специфическим антигеном, была в 5,5–7 раз ниже, чем у здоровых лиц, тогда как при индукции мононуклеаров неспецифическим митогеном — только в 3 раза (табл. 1, 2). Продукция IFN- γ и IL-2, индуцированного PPD и FGA, у больных ФКТ с ограниченными деструктивными изменениями

Таблица 1

Показатели индуцированной продукции цитокинов (М±m, пг/мл) у больных туберкулезом легких в зависимости от выраженности патологических изменений в легких

Цитокины	ФКТ, n=117	Ограниченный, n=53	Распространенный, n=64	ФКТ с эмпиемой плевры, n=23	Туберкулема, n=21	Доноры, n=21
IFN-γ, индуцированный FGA	1359,2±214,8*•	1762,33±363,76♦	974,47±220,74♦	462,6±106,09*•■	1279,78±188,34*■	2440,1±334,42
IFN-γ, индуцированный PPD	224,5±47,83*•	330,2±91,94♦	131,98±33,77♦	98,86±32,5*•■	239,76±55,84■	439,7±85,74
IL-2, индуцированный FGA	150,4±0,43*▲	179,2±0,6*	111,7±0,73*	116,4±0,64*■	340,7±0,51■▲	340,7±0,51
IL-2, индуцированный PPD	23,0±1,05*	42,85±1,92♦	12,55±1,44♦	9,6±2,02*■	33,6±1,81■	68±0,13
TNF-α, индуцированный FGA	3427,02±255,18	3786,6±384,93	3142,77±367,19	3887,14±1019,59	3078,8±366,75	3746,16±274,5
TNF-α, индуцированный PPD	799,2±107,61*	1019,2±209,42♦▲	600,49±367,19♦	515,7±234,62*▲	984,49±206,56	1287,5±221,51
IL-8, индуцированный FGA	80 942±11 841,8	73 333,88±22 552,8	82 819,04±12 333,3	96 498,21±25 331,4	93 594,6±18 129,7	96 521,1±15 383
IL-8, индуцированный PPD	100 857±17 433	112 268,7±34 332,4	98 990,37±20 119,7	112 045,5±45 587,7	82 365,6±15 945,9	67 347,1±8741,3
IL-4, индуцированный FGA	15,53±2,53*	13,75±3,09*	17,78±4,37*	13±3,98	16,5±2,43*	7,33±0,96
IL-4, индуцированный PPD	0,27±0,1	0,19±0,1	0,296±0,08	0,285±0,09	0,3±0,08	0,31±0,11
IL-10, индуцированный FGA	1440,9±196,29	1586,9±300,12	1306,9±242,97	—	1481,1±205,12	1674,78±212,18
IL-10, индуцированный PPD	82,4±10,8	117,8±19,32♦	59,34±11,56♦	—	82,2±21,89	84,87±13,75

Примечание. Здесь и в других таблицах достоверные различия между донорами и больными обозначены символом *. Достоверные различия между сравниваемыми группами больных обозначены символами •, ♦, ▲, ▲. ФКТ и ФКТ с эмпиемой — •, ФКТ и туберкулема — ▲; ограниченный и распространенный ФКТ — ♦; ограниченный ФКТ и ФКТ с эмпиемой — ▲; туберкулема и ФКТ с эмпиемой — ■; распространенный ФКТ и туберкулема — + (p<0,05).

Таблица 2
Частота выявления различных уровней продукции цитокинов, индуцированных PPD и FGA, у больных прогрессирующим ФКТ легких при различной выраженности деструктивных изменений в легких (%)

Цитокины	Уровень продукции цитокинов (пг/мл)	ФКТ, n=117	Ограниченный, n=53	Распространенный, n=64	ФКТ с эмпиемой плевры, n=23	Туберкулема n=21	Доноры, n=21
IFN- γ , индуцированный FGA	<500	35,0* \bullet \blacktriangle	24,5* \blackspadesuit	45,3*	69,6* \bullet \blackclubsuit	14,3 \blacktriangle	0
	\geq 2000	25,6 \bullet	43,4 \blacklozenge	9,37* \blackdiamond	0* \bullet	14,3*	47,62
IFN- γ , индуцированный PPD	<50	48,7* \bullet \blacktriangle	37,7	57,8*	73,9* \bullet \blacksquare	23,8 \blacktriangle \blacksquare	14,3
	>100	40,2*	49,0* \blackspadesuit	32,8*	21,7* \blackspadesuit \blacksquare	52,4 \blacksquare	76,2
IL-2, индуцированный FGA	<200	55,2*	50,0*	57,1*	85,7* \blacksquare	33,3 \blacksquare	18,2
IL-2, индуцированный PPD	<20	52,1*	25	66,1* \blacklozenge \blackplus	71,4* \blacksquare	38,1* \blacklozenge \blackplus	4,5
TNF- α , индуцированный FGA	<1500	19,8*	15*	26,8*	14,3	19,05*	0
	>5500	17,7*	20*	16,1*	0	9,5	0
TNF- α , индуцированный PPD	\leq 250	26,0*	10 \blacklozenge	37,5* \blackdiamond	57,14*	28,6*	0
	>2000	7,3 \bullet	15	3,6*	0* \bullet \blacksquare	19,05 \blacksquare	25
IL-8, индуцированный FGA	>100 000	26,04	15	32,1	57,1	31,6	26
	>70 000	40,6*	45*	39,2*	42,9	47,6*	13,04
IL-4, индуцированный FGA	>15	34,3*	32,5*	34,0*	38*	17,0	8,7
IL-4, индуцированный PPD	>0	56,2*	47,5	60,7*	61,9*	45,8	29,4
IL-10, индуцированный FGA	<1000	49*	30	53,6*	-	38,1	21,74
	<40	34,4	10 \blacklozenge	46,4 \blacklozenge	-	42,8	26

и с туберкулезом легких по средним показателям в большинстве случаев не отличалась от доноров (см. табл. 1). Однако при частотном анализе выявлено, что крайне низкие показатели **индуцированной** секреции IFN- γ и IL-2 встречаются и у **пациентов** с ограниченными процессами (24,5–50% случаев, см. табл. 2).

Отличительным признаком тяжести процесса оказалась достоверно более высокая частота встречаемости крайне низкого уровня (<20 пг/мл) выработки IL-2 в ответ на туберкулин: в 66,1 и 71,4% случаев против 25 и 4,5% при ограниченном процессе и у практически здоровых лиц соответственно ($p < 0,05$).

Повышение спонтанной продукции и сывороточного содержания IFN- γ с наибольшей частотой встречалось при распространенных или осложненных эмпиемой плевры формах ФКТ: 69,6 и 20,3% против 38 и 0% у доноров ($p < 0,05$). В спонтанной продукции IL-2 и его содержании в сыворотке крови существенных различий между группами больных и лицами контрольной группы не было.

Для всей группы пациентов с прогрессирующим ФКТ независимо от распространенности процесса характерна прямая корреляционная связь продукции индуцированных IL-2, IFN- γ ($r = 0,73$; $p < 0,00001$) и пролиферативной активности лимфоцитов ($r = 0,68$; $p < 0,02$).

Таким образом, при длительно текущем туберкулезном процессе с обширными полостями распада в легких в ответ на специфический антиген имеет место значительное снижение продукции IL-2, сочетающееся со снижением секреции индуцированного IFN- γ и нарастанием его базальной выработки и сывороточного содержания. Выраженность выявленных изменений может отражать степень развившегося у них Т-клеточного иммунодефицита, истощения резервных возможностей к продукции цитокинов, выраженность воспалительной реакции и массивность антигенемии.

Значительная роль в патогенезе туберкулеза отводится TNF- α . Результаты проведенного анализа свидетельствуют, что для большинства обследованных больных характерна низкая продукция TNF- α при индукции мононуклеаров туберкулином ($799,2 \pm 107,61$ против $1287,5 \pm 221,5$ пг/мл в контроле, $p < 0,05$, см. табл. 1). Особенно четко эти изменения были выражены при наличии у больных ФКТ обширной деструкции и эмпиемы плевры ($515,5 \pm 234,62$ против $1092,2 \pm 209,42$ пг/мл при ограниченном процессе, $p < 0,05$). Наиболее часто сниженная продукция TNF- α в ответ на PPD встречалась при осложненных формах ФКТ (57,14 и 37,5% случаев против 10% при ограниченном процессе и 0% — в контроле, $p < 0,05$, см. табл. 1, 2). Доля больных с крайне низкой выработкой индуцированного PPD TNF- α в 3–10 раз и более превышала в разных группах больных ФКТ долю лиц

с его высокой продукцией (см. табл. 2). Продукция TNF- α , индуцированная FGA, у больных туберкулезом по средним показателям не отличалась от таковой у здоровых лиц ($3427,0 \pm 255,18$ против $3746,16 \pm 274,54$ пг/мл, см. табл. 1). Но при частотном анализе установлено, что встречаемость как высоких, так и низких показателей синтеза TNF- α в ответ на FGA у различных больных была достоверно выше, чем у доноров (соответственно 19,8; 17,7% против 0% в группе контроля, $p < 0,05$, см. табл. 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что значимые различия в интенсивности выработки TNF- α между пациентами с распространенным и ограниченным ФКТ были **выявлены** только при **стимуляции** мононуклеаров PPD.

Базальный уровень продукции TNF- α у подавляющего большинства больных (67,7%) был снижен наряду с повышением его сывороточного содержания в 51% случаев (соответственно в контрольной группе 25 и 16,75%, $p < 0,05$, см. табл. 2). Отмеченная закономерность подтверждается наличием сильной обратной коррелятивной связи ($r = -0,67$; $p = 0,003$). Повышение спонтанной выработки TNF- α у этих пациентов сопровождалось достоверным снижением спонтанной секреции IFN- γ ($r = -0,69$; $p = 0,008$), что может указывать на его преобладающее действие TNF- α в качестве медиатора воспалительного ответа.

Таким образом, для прогрессирующего течения ФКТ с выраженным распадом легочной ткани наиболее характерны низкий уровень секреции TNF- α специфическим клоном лимфоцитов наряду с малоизмененным ответом на индукцию FGA.

Повышение выработки IL-8 независимо от распространенности процесса достоверно чаще встречалось у больных туберкулезом только при стимуляции клеток специфическим митогеном (в 39,2–47,6% случаев против 13,04% у доноров). Учет средних показателей уровня IL-8, индуцированного PPD, выявил лишь равнозначную во всех группах тенденцию к их повышению (см. табл. 1). Значимое снижение базальной продукции IL-8 зарегистрировано у 1/3 больных с ФКТ ($p < 0,05$, см. табл. 1, 2). При туберкулезе легких подобного снижения секреции не было. Интенсивность продукции IL-8 у больных ограниченным ФКТ согласуется со спонтанной и индуцированной секрецией TNF- α ($r = 0,92$; $p = 0,00$ и $r = 0,52$; $p = 0,005$) и индуцированной продукцией IL-2 ($r = 0,67$; $p = 0,016$), что, отражая уровень воспалительного процесса, одновременно указывает на возможность адекватного ответа нейтрофилов на поступление антигена. Снижение спонтанной продукции IL-8 у ряда больных свидетельствует об исходном угнетении функционального состояния макрофагов и других клеток — продуцентов IL-8. Однако наличие у них умеренно повышенной секреции IL-8

в ответ на PPD указывает на сохранение способности нейтрофилов отвечать на специфический бактериальный антиген.

Продукция IL-4 (маркера активации Th2) – индуцированная, спонтанная, у всех больных ФКТ была повышена, как и ее содержание в сыворотке крови.

В ответ на индукцию FGA синтез IL-4 был в одинаковой степени достоверно повышен у всех больных туберкулезом по сравнению с практически здоровыми лицами ($15,53 \pm 2,53$ против $7,33 \pm 0,96$ пг/мл, $p < 0,05$, см. табл. 1). При индукции туберкулином по средним показателям в продукции IL-4 у больных туберкулезом и доноров существенных различий не было, но при частотном анализе доля больных с повышенным уровнем IL-4 достоверно превышала таковую в группе здоровых лиц ($56,2$ против $24,3\%$ $p < 0,05$, см. табл. 2). Более высокая (>1 пг/мл) по сравнению с донорами спонтанная выработка IL-4, а также его повышенное содержание (>1 пг/мл) в сыворотке крови отмечены у $6,5\%$ больных и ни в одном случае — у доноров. Достоверных различий в синтезе как индуцированного, так и спонтанного IL-4 в сравниваемых группах больных не установлено. Высокое содержание IL-4 в сыворотке крови отсутствовало у лиц с ограниченным ФКТ (0 против $7,2\%$ при распространенном ФКТ). Повышение уровня IL-4, индуцированного PPD, а также его сывороточного содержания ассоциировалось с тяжестью процесса ($r=0,6$; $p=0,03$) и снижением продукции TNF- α в ответ на PPD ($r=-0,64$; $p=0,017$), что может свидетельствовать о развитии у этих больных системного Th2-ответа.

В индуцированной продукции IL-10 по средним показателям выявлена отчетливая тенденция к его снижению при распространенном процессе. При этом у больных отмечается достоверно более низкая выработка IL-10 в ответ на PPD по сравнению с пациентами с ограниченной деструкцией ($59,34 \pm 11,56$ против $117,8 \pm 19,32$ пг/мл, $p < 0,05$). Частотный анализ подтвердил, что более низкий уровень IL-10 в ответ на PPD достоверно чаще выявлялся у пациентов с распространенными изменениями в легких ($46,4$ против 10% в альтернативной группе, $p < 0,05$). Аналогичные тенденции наблюдались и при стимуляции иммунокомпетентных клеток (ИКК) FGA (табл. 1, 2).

Значимое снижение спонтанной продукции IL-10 и увеличение его сывороточного содержания характерно для всей группы больных прогрессирующим ФКТ (соответственно $6,73 \pm 3,44$ против $23,8 \pm 2,69$ пг/мл у доноров, $p < 0,05$ и $2,73 \pm 0,74$ против $0,9 \pm 0,55$ пг/мл, $p < 0,1$). В группе больных ФКТ с ограниченным процессом выявлена обратная корреляционная связь между распространенностью деструктивного процесса и базальной секрецией IL-10 ($r=-0,69$; $p=0,01$). То есть умеренное превышение эндогенного синтеза и адек-

ватная индуцированная продукция IL-10 согласуются с более благоприятным течением заболевания. Установлена прямая взаимосвязь уровня индуцированной туберкулином продукции IL-10 с продукцией провоспалительных цитокинов — IL-8 ($r=0,85$; $p=0,001$), TNF- α ($r=0,67$; $p=0,003$), а также с синтезом IL-2 ($r=0,54$; $p=0,02$) в ответ на PPD. Выявленные ассоциации, по-видимому, указывают на сохранение функциональной активности специфически сенсibilизированных ИКК, возможном балансе у этих больных про- и противовоспалительных цитокинов, способствующим ограничению воспаления и степени тканевых повреждений [11, 17].

У больных с обширным распадом легочной ткани значимые корреляции в продукции IL-10 с другими цитокинами отсутствовали. В целом эта группа больных отличалась значительно более низкой продукцией IL-10 по сравнению с пациентами с ограниченным ФКТ. При этом наибольшей информативностью для характеристики патологического процесса в легких обладают показатели продукции IL-10 в ответ на специфический антиген.

Таким образом, у больных неуклонно прогрессирующим распространенным и ограниченным ФКТ установлены:

- резкое снижение продукции:
 - IFN- γ и IL-2 при их индукции как PPD, так и FGA — при распространенном процессе;
 - TNF- α в ответ на PPD;
 - IL-10 в ответ на PPD — у больных ФКТ с обширной деструкцией;
 - базальной продукции IL-2, IL-8, TNF- α , IL-10;
- умеренное повышение продукции:
 - IL-4 (базальной и индуцированной);
 - IL-8 в ответ на PPD;
 - IL-10 в ответ на PPD — у больных ФКТ с ограниченной деструкцией;
- повышение сывороточного содержания IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-10.

Из вышеизложенного очевидно, что наиболее значимые изменения в продукции про-, противовоспалительных и регуляторных цитокинов у больных ФКТ зарегистрированы в секреторной активности специфического клона клеток.

Заключение

Выявленные изменения в продукции цитокинов свидетельствуют о значительном подавлении различных звеньев иммунитета при ФКТ, в первую очередь Т-системы, функции фагоцитов. Наиболее выраженный дисбаланс в продукции цитокинов характерен для прогрессирующего течения ФКТ с обширным распадом легочной ткани.

Снижение индуцированной продукции IFN- γ , IL-2, TNF- α и IL-10 при распространенных процессах свидетельствует о неспособности клеток адекватно отвечать на антигенный стимул и истощении их резервных возможностей. Сочетанное угнетение продукции IFN- γ и IL-2 на специфический и неспецифический митоген выявлено у всех пациентов с ФКТ, что, по-видимому, обусловлено выраженным угнетением функции Т-хелперов (Th1) и естественных киллеров (NK-клеток) в связи с длительным инфекционным процессом. Однако тесная взаимосвязь продукции IFN- γ и IL-2 с пролиферативной активностью лимфоцитов указывает на частичное сохранение функционального состояния Th1. Отмечено различие в секреции этих цитокинов в ответ на разные индукторы. Преобладало подавление синтетической способности специфических клонов лимфоцитов. Продукция IL-10, индуцированная как специфическим, так и неспецифическим митогеном, у больных с множественными очагами распада легочной ткани также была снижена, что, возможно, связано с иммунодепрессивным состоянием моноцитов/макрофагов у этих пациентов. При ограниченной деструкции снижения выработки IL-10 не было, что при выраженной воспалительной реакции является благоприятным признаком, указывая на частичное сохранение резервных возможностей ИКК у этой группы больных, поддержание цитокинового баланса и протективную в ограничении воспаления роль IL-10. В секреции TNF- α отсутствие адекватной реакции отмечено лишь в ответ на туберкулин. При стимуляции МПК FGA продукция TNF- α не отличалась от нормы. Предположительно это может быть связано с преобладанием именно специфической супрессии клеток — продуцентов TNF- α , обусловленной длительным действием избытка антигена. При этом возможность ответа на неспецифический митоген была сохранена. Наряду со снижением секреции IFN- γ , IL-2, TNF- α , IL-10 специфическими клонами ИКК, установлено повышение индуцированной специфическим антигеном секреции IL-4 и IL-8, обусловленное имеющимся у этих больных выраженным иммунным отклонением (Th2), и активацией нейтрофильного звена.

Снижение базальной продукции ряда цитокинов (IL-2, IL-8, TNF- α , IL-10), наиболее резко выраженное при тяжелом процессе, возможно, указывает на исходно иммунодепрессивное состояние иммунокомпетентных клеток, обусловленное длительной, массивной антигенемией у больных ФКТ, токсическим действием продуктов жизнедеятельности микобактерий на клетки макроорганизма и/или на повышенное расходование этих цитокинов [20].

Таким образом, цитокинсекретирующая функция как Th1-лимфоцитов, так и макрофагов у больных

распространенным прогрессирующим ФКТ оказалась крайне низкой. Вместе с тем базальная секреция IL-4 у них была повышена, а секреция IFN- γ оставалась в пределах нормы, что согласуется с данными литературы [13, 18, 21] и свидетельствует о преимущественной активности Th2 и NK. Прогрессирование туберкулезного процесса в легких связано с дисбалансом Th1/Th2-активности в сторону преобладания последней, и в этих условиях компенсаторным увеличением числа ЕК [8]. Выраженность воспалительного процесса ассоциируется с высоким содержанием про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови ряда обследуемых больных.

Результаты выполненного исследования показали, что для характеристики и прогноза течения заболевания наиболее целесообразно использовать в качестве индуктора МНК периферической крови специфический митоген — туберкулин, в ответ на который продукция цитокинов меняется в соответствии с тяжестью процесса. Нарушения в системе иммунитета наиболее выражены при остро прогрессирующими формами ФКТ. Для распространенного деструктивного процесса характерны высокая степень угнетения Т-клеточного иммунитета, фагоцитарной активности, выраженный дисбаланс продукции цитокинов, развитие иммунодефицита. Выраженная иммунодепрессия может явиться причиной неэффективной химиотерапии и послеоперационных осложнений. А именно эти больные наиболее часто нуждаются в хирургическом лечении.

Истощение резервных возможностей организма является предпосылкой к использованию иммуномодулирующих препаратов в клинической практике в процессе химиотерапии и предоперационной подготовки больных прогрессирующим ФКТ. При этом выявленное в работе частичное сохранение функциональных возможностей ИКК у ряда пациентов предполагает эффективность проведения иммунокоррекции. На этом основании представляется логичным после оценки иммунного статуса целенаправленно включать в схемы лечения больных ФКТ соответствующие иммуномодуляторы. Использование в качестве заместительной и стимулирующей иммунотерапии препаратов, способствующих восстановлению естественной резистентности организма, нормализации факторов Т-клеточного иммунитета, фагоцитоза (ликопид, полиоксидоний, ронколейкин и др.), может предотвратить развитие тяжелых послеоперационных осложнений.

Информативным маркером дефекта иммунной системы является дисбаланс цитокинов [1]. Особого внимания заслуживает определение синтетической функции специфического клона ИКК. Установление степени снижения и характера нарушений в продук-

ции цитокинов, регулирующих иммунный ответ, может помочь в оценке функционального состояния ИКК, выявлении резервных возможностей организма, а также в определении характера процесса, прогнози-

ровании его течения, оценке необходимости проведения иммунокоррекции и в целенаправленном выборе иммуномодулирующей терапии при лечении и подготовке пациента к оперативному вмешательству.

Список литературы

1. *Ерохин В.В.* Молекулярные, субклеточные и клеточные механизмы патогенеза туберкулезного воспаления легких // Саратовский науч.-мед. журн. — 2009. — Т. 5, № 2. — С. 267–269.
2. *Мишин В.Ю., Чуканов В.И.* Клинические проявления и особенности лечения остро прогрессирующих форм туберкулеза легких в современных условиях // Рос. мед. журн. — 2000. — № 5. — С. 13–17.
3. Туберкулез: патогенез, защита, контроль / под ред. Б.Р. Блума. — М.: Медицина, 2002. — 696 с.
4. *Лядова И.В., Гергерт В.Я.* Реакции Т-клеточного иммунитета при туберкулезе: экспериментальные и клинические исследования // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — № 11. — С. 9–18.
5. *Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Красников В.Е.* Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях // Тихоокеанский мед. журн. — 2008. — № 3. — С. 24–29.
6. *Kaufman S.H.* Protection against tuberculosis: cytokines, T cells, and macrophages // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — Vol. 61, N 2. — P. 54–58.
7. *Kaufmann S.H., Hahn H.* Mycobacteria and TB. — Berlin, 2003. — 155 p.
8. *Кноринг Б.Е., Давыдова Н.И., Басек Т.С.* и др. Показатели иммунитета у больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом в зависимости от выраженности деструктивных изменений в легких // Мед. иммунология. — 2012. — Т.14, № 4–5. — С. 329–336.
9. *Сахно Л.В., Тихонова М.А., Курганова Е.В.* и др. Т-клеточная анергия в патогенезе иммунной недостаточности при туберкулезе легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2004. — № 11. — С. 23–28.
10. *Deveci F., Akbulut H.H., Celik I et al.* Lymphocyte subpopulations in pulmonary tuberculosis patients // Mediators Inflamm. — 2006. — P. 1–6. — ID 89070, doi: 10/1155/MI2006/89070.
11. *Lee J., Hartman M., Kornfeld H.* Macrophage apoptosis in tuberculosis // Yonsei Med. J. — 2009. — Vol. 50, N 1. — P. 1–11.
12. *Чернушенко Е. Ф., Кадан Л. П., Панасюкова О. Р.* и др. Цитокины в оценке иммунной системы у больных туберкулезом легких // Украинский пульмонологический журнал. — 2010. — № 2. — С. 39–43.
13. *Воронкова О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В.* и др. Особенности иммунного дисбаланса при различных клиничко-патогенетических вариантах остро прогрессирующего туберкулеза легких // Бюлл. сибир. медицины. — 2010. — № 3. — С. 42–50.
14. *Хонина Н.А., Никонов С.Д., Шпилевский С.В.* и др. Особенности иммунитета у больных с различными формами туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2000. — № 1. — С. 30–32.
15. *Колосова А.Е.* Факторы супрессии иммунного ответа при туберкулезе легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2011. — 125 с.
16. *Новицкий В.В., Чурина Е.Г., Уразова О.И.* и др. Функциональная активность регуляторных Т-клеток у больных туберкулезом легких с отрицательной реакцией на пробу Манту // Туберкулез и болезни легких. — 2012. — № 5. — С. 20–26.
17. *Шпаковская Н.С., Суркова Л.К., Скрягина Е.М.* и др. Цитокиновый профиль у больных распространенными формами туберкулеза легких // Мед. панорама. — 2004. — № 10. — С. 2–3.
18. *Boussiotis V.A., Tsai E.Y., Yunis E.J.* et al. IL-10 producing T cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patients // J. Clin. Invest. — 2000. — Vol. 105, N 9. — P. 1317–1325.
19. *Boyum A.* Separation of leukocytes from blood and bone marrow // Scand. J. Clin. Lab. Investig. — 1968. — Vol. 21. — Suppl. — P. 97.
20. *Салина Т.Ю., Морозова Т.И.* Продукция интерферона-γ мононуклеарными клетками крови больных при различных типах течения туберкулезного процесса // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2004. — № 10. — С. 19–21.
21. *Чурина Е.Г., Новицкий В.В., Уразова О.И.* и др. Особенности иммунорегуляции у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Мед. иммунология. — 2011. — Т. 13, № 2–3. — С. 267–272.