

© ПРАВАДА Н.С., БУДРИЦКИЙ А.М., 2015

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЁННЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ

ПРАВАДА Н.С., БУДРИЦКИЙ А.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

В настоящей статье проанализированы основные клинические и некоторые иммунологические особенности впервые выявленных пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких. Оценка количества моноцитов с рецепторами к интерферону-гамма (ИФН- γ) проведена методом проточной цитометрии. Определение концентрации ИФН- γ в сыворотке крови проводилось методом ИФА. Полученные результаты показали, что распространённые формы туберкулёза характеризуются выраженными клиническими симптомами и изменениями в общем анализе крови (лейкоцитоз, увеличение относительного и абсолютного количества палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов, снижение относительного количества лимфоцитов, относительный и абсолютный моноцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов). Клинические проявления туберкулёза зависят от клинической формы и наличия множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулёза (МБТ). У пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких количество моноцитов с рецепторами к ИФН- γ в 3,3 раза больше, чем у здоровых доноров. С увеличением площади поражения лёгких увеличивается количество моноцитов с рецепторами CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺. У пациентов с МЛУ туберкулёзом статистически значимо больше моноцитов с рецепторами CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺⁺ в 1 мкл крови на моноцитах по сравнению с пациентами без МЛУ. Концентрация ИФН- γ у пациентов больше, чем у здоровых доноров. У здоровых доноров имеет место прямая корреляционная зависимость концентрации ИФН- γ в сыворотке крови от количества моноцитов с рецепторами CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺ ($r=0,71$, $p<0,05$). У пациентов с распространёнными формами туберкулёза данная связь расценена как слабая обратная ($r=-0,335$, $p<0,05$), что может свидетельствовать о нарушении функциональной активности рецептора ИФН- γ .

Ключевые слова: туберкулёз, интерферон-гамма, моноциты с рецепторами к интерферону-гамма.

Abstract.

In this article we have analyzed the main clinical and some immunological features of newly revealed patients with common forms of pulmonary tuberculosis. The estimation of the amount of monocytes with receptors to interferon-gamma (IFN- γ) has been performed by flow cytometry. The determination of the IFN- γ concentration in the blood serum has been carried out by ELISA. The obtained results have shown that the common forms of tuberculosis are characterized by marked clinical symptoms and changes in the total blood count (leukocytosis, increase in the relative and absolute number of band and segmented leukocytes, reduction in the relative number of lymphocytes, relative and absolute monocytosis, increased erythrocyte sedimentation rate). Clinical manifestations of tuberculosis depend on the clinical form and the presence of multiple drug resistance (MDR). In patients with common forms of pulmonary tuberculosis the number of monocytes with receptors to IFN- γ is 3,3 times greater than that in healthy donors. With the increase in the area of lung damage the number of monocytes with receptors CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺ rises. Tuberculous patients with MDR have significantly more monocytes with receptors CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺⁺ in 1 μ l of blood compared with patients without MDR. The concentration of IFN- γ in patients is greater than that in healthy donors. In healthy donors there is a direct correlation dependence of the concentration of IFN- γ in the blood serum on the number of monocytes with receptors CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺ ($r=0,71$, $p<0,05$). In patients with common forms of tuberculosis this relationship is regarded as weak inverse ($r=-0,335$, $p<0,05$), which may testify to the disturbance of the functional activity of IFN- γ receptor.

Key words: tuberculosis, interferon-gamma, monocytes with receptors to interferon-gamma.

Успешное лечение туберкулёза зависит от распространённости процесса, состояния иммунной системы, отсутствия множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулёза (МБТ), отсутствия сопутствующей патологии, приверженности пациента к лечению, адекватной химиотерапии, переносимости пациентом противотуберкулёзных лекарственных средств (ПТЛС) [1, 2, 3]. Лечение распространённых форм туберкулёза длительное. Нередко среди таких пациентов наблюдается прогрессирование процесса и неблагоприятный исход заболевания или инвалидность, после излечения чаще наблюдаются рецидивы. Доказано, что при распространённых формах туберкулёза имеет место нарушение баланса цитокинов [1, 4, 5, 6]. Интерферон - гамма (ИФН-γ) является мощным активатором макрофагов [1, 4, 5, 6]. В случае недостаточной его продукции заболевание протекает тяжелее. У пациентов с активным туберкулёзом снижается интерферонпродуцирующая способность клеток [4, 5, 6]. Важную роль в течении туберкулёза играет биологическая характеристика штамма МБТ [7, 8]. Система интерферона включает в себя сам интерферон, гены интерферона и репрессоры, клеточные рецепторы, активируемые интерфероном ферментные системы [9]. Изучение интерферонового статуса у пациентов с распространёнными формами туберкулёза в совокупности с клиническими особенностями представляет на наш взгляд научный интерес, так как это позволит прогнозировать течение туберкулёза и эффективность терапии.

Цель исследования – изучить клинические особенности течения распространённых форм туберкулёза лёгких в зависимости от показателей системы интерферона.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 78 впервые выявленных пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких в возрасте от 18 до 70 лет, которые составили основную группу (ОГ). Контрольную группу (КГ) составили 29 условно здоровых доноров. Среди пациентов ОГ было 68 мужчин (87,2%) и 10 женщин (12,8%). Диагноз инфильтративный туберкулёз (ИТ) выставлен 67 паци-

ентам (85,9%), диссеминированный туберкулёз (ДТ) – 11 пациентам (14,1%). КГ составили 21 мужчина и 8 женщин. Пациенты ОГ и КГ статистически значимо не отличались по полу и возрасту ($p>0,05$). У пациентов с ИТ рентгенологически лобит был описан у 27 человек. У 3 человек наряду с ИТ был экссудативный плеврит. Процесс в фазе распада и обсеменения имел место у 16 человек, в фазе распада - у 29 человек. У 3 пациентов с ДТ процесс в лёгких был осложнён экссудативным плевритом. Бактериовыделителями были 76 пациентов. Среди обследованных МЛУ и широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ выявлена у 20 (25,6%) пациентов, отсутствие МЛУ было у 58 (74,4%) пациентов. Чувствительность МБТ к ПТЛС сохранена у 27 пациентов (34,6%). Монорезистентность к стрептомицину установлена у 20 (25,6%) пациентов. Полирезистентность выявлена у 10 (12,8%) пациентов: у 4 пациентов в виде устойчивости к стрептомицину и этамбутолу; у 4 – в виде устойчивости к стрептомицину и изониазиду; у 1 - в виде устойчивости к стрептомицину, изониазиду и этамбутолу; у 1 - в виде устойчивости к стрептомицину, изониазиду, этамбутолу, пипразинамиду, канамицину, амикацину. МЛУ выявлена у 19 (24,4%) пациентов: в виде устойчивости к изониазиду и рифампицину - у 4 пациентов; в виде устойчивости к изониазиду, рифампицину и стрептомицину – у 3 пациентов; у 8 пациентов - в виде устойчивости к изониазиду, рифампицину, этамбутолу и стрептомицину; у 1 пациента - в виде устойчивости к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину, канамицину; у 2 пациентов - в виде устойчивости к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину, канамицину, амикацину; у 1 пациента – в виде устойчивости к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину, канамицину и к ПАСК. ШЛУ выявлена у 2 (2,6%) пациентов: в виде устойчивости к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину, канамицину, амикацину и офлоксацину. Среди пациентов с ИТ чувствительность МБТ к ПТЛС сохранена у 24 из 67 человек (35,8%), монорезистентность к стрептомицину установлена у 17 из 67 человек (25,4%), полирезистентность - у 9 из 67 (13,4%) человек, МЛУ - у 17 из 67 (25,4%) пациентов. Среди пациентов с ДТ чувствительность МБТ к ПТЛС сохранена у 3 из 11 человек (27,3%), моноре-

зистентность к стрептомицину установлена у 3 из 11 человек (27,3%), полирезистентность - у 1 из 11 (9,1%) человек, МЛУ - у 2 из 11 (18,2%) человек, ШЛУ - у 2 из 11 человек (18,2%).

В исследовании были использованы следующие методы: сбор данных анамнеза, жалоб пациента; клиническое обследование по органам и системам; лабораторные методы (общий клинический анализ крови (ОАК)); рентгенологические методы (рентгенография органов грудной клетки, послойная томография органов грудной клетки, рентгенкомпьютерное исследование, при наличии показаний, компьютерная томография органов грудной клетки, рентгеноскопия по показаниям); данные микроскопии мазков мокроты, культуральных исследований и теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ). В качестве иммунологических методов исследования проведено определение количества моноцитов, несущих рецептор к ИФН- γ (CD45CD14CD119) методом проточной цитометрии (аппарат Beckman Coulter FC 500), определение концентрации ИФН- γ в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для определения количества на моноцитах с рецепторами к ИФН- γ исследовалась цельная кровь пациентов с использованием реактивов фирмы «Инвитроген» (США). Количественное определение ИФН- γ в сыворотке крови проводилось с использованием набора фирмы Вектор-Бест (Новосибирск, Россия). При анализе полученных результатов использовалась программа Статистика 10. При нормальном типе распределения оценивалось среднее значение (M), стандартное отклонение (m) и стандартная ошибка среднего (μ). При распределении отличном от нормального полученные данные представлены в виде формулы Медиана (нижняя квартиль; верхняя квартиль) – Me (25%; 75%). Для оценки результатов статистической обработки данных научных исследований использовали пороговое значение показателя вероятности нулевой гипотезы (p) с использованием t критерия Стьюдента при нормальном распределении, и критерия Манна-Уитни при распределении отличном от нормального. Качественные показатели сравнивались с использованием точного критерия Фишера и Хи-квадрата. Корреляционную зависимость оценивали при помощи ранговой корреляции Спирмена (r). Результаты оценивались как статистически значимые при ($p \leq 0,5$).

Результаты

При поступлении выраженный дефицит массы тела имел место у 3 из 78 (3,8%) пациентов, недостаточная масса тела - у 11 из 78 (14,1%) пациентов, нормальная масса тела - у 60 из 78 (76,9%) пациентов, избыточную массу тела имели 3 из 78 (3,8%) пациентов, ожирение I степени - 1 из 78 (1,3%) пациентов. При поступлении на кашель жаловались 60 из 78 (76,9%) пациентов: с ИТ - 51 из 67 (76,1%) пациентов, с ДТ - 9 из 11 (81,8%) пациентов; туберкулёз без МЛУ - 44 из 58 (75,9%) пациентов, с МЛУ туберкулёзом - 16 из 20 (80%) пациентов. Одышка зарегистрирована у 25 из 78 (32,1%) пациентов: у 17 из 67 (25,4%) пациентов с ИТ, у 8 из 11 (72,7%) пациентов с ДТ; у 17 из 58 (29,3%) пациентов с туберкулёзом без МЛУ, у 8 из 20 (40%) пациентов с МЛУ туберкулёзом. Повышение температуры тела зарегистрировано у 30 из 78 (38,5%) пациентов: у 22 из 67 (32,8%) пациентов с ИТ, у 8 из 11 (72,7%) пациентов с ДТ; у 20 из 58 (34,5%) пациентов с туберкулёзом без МЛУ, у 10 из 20 (50%) пациентов с МЛУ туберкулёзом. Боль в грудной клетке отмечали 12 из 78 (15,4%) пациентов: с ИТ - 9 из 67 (13,4%) пациентов, с ДТ - 2 из 11 (18,2%) пациентов; с туберкулёзом без МЛУ - 9 из 58 (15,5%) пациентов, с МЛУ туберкулёзом - 3 из 20 (15%) пациентов. Кровохарканье отмечалось у 6 из 78 (7,7%) пациентов: у 5 из 67 (7,5%) пациентов с ИТ, у 1 из 11 (9,1%) пациентов с ДТ; у 6 из 58 (10,3%) пациентов с туберкулёзом без МЛУ. Симптомы интоксикации имели место у 39 из 78 (50%) пациентов: у 31 из 67 (46,3%) пациента с ИТ, у 8 из 11 (72,7%) пациентов с ДТ; у 27 из 58 (46,6%) пациентов с туберкулёзом без МЛУ, у 12 из 20 (60%) пациентов с МЛУ туберкулёзом. Наличие в лёгких при аускультации сухих и (или) влажных хрипов присутствовало у 52 из 78 (66,7%) пациентов: у 42 из 67 (62,7%) пациентов с ИТ, у 10 из 11 (90,9%) пациентов с ДТ; у 39 из 58 (67,2%) пациентов с туберкулёзом без МЛУ, у 13 из 20 (65%) пациентов с МЛУ туберкулёзом. Наличие каверны при рентгенологическом исследовании при поступлении регистрировалось у 59 из 78 (75,6%) пациентов: у 48 из 67 пациентов с ИТ (71,6%), у 11 из 11 (100%) пациентов с ДТ; у 42 из 58 (72,4%) пациентов с туберкулёзом без МЛУ, у 17 из 20 (85%) пациентов с МЛУ и ШЛУ туберкулёзом. При ДТ, по срав-

нению с пациентами с ИТ, чаще встречались такие симптомы, как одышка ($p=0,005$), повышение температуры тела ($p=0,018$), сухие и влажные хрипы в лёгких ($p=0,047$), а также наличие каверны в лёгких ($p=0,034$). У пациентов с низким индексом массы тела (ИМТ) по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ чаще отмечалась одышка, которая имела место у 57,1% пациентов с низким ИМТ против 26,6% пациентов с нормальным ИМТ ($p=0,03$). У пациентов с низким ИМТ в ОАК определялось большее относительное количество палочкоядерных лейкоцитов при поступлении (9 (4; 12)% и 5 (3; 7)%), $p=0,04$, более низкое относительное количество лимфоцитов (18 (10; 23)% и 27 (18; 33)%, $p=0,026$). Отмечена обратная зависимость между ИМТ и наличием симптомов интоксикации ($r=-0,442$, $p<0,05$), повышением температуры ($r=-0,26$, $p<0,05$) и наличием хрипов в лёгких ($r=-0,351$, $p<0,05$). Кашель у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких часто сочетался с одышкой ($r=0,25$, $p<0,05$), повышением температуры ($r=0,31$, $p<0,05$) и наличием симптомов интоксикации ($r=0,36$, $p<0,05$).

Как показал анализ основных показателей периферической крови, количество лейкоцитов в ОГ составило 8,3 (6,4; 10,3)* 10^9 /л, в КГ - 5,7 (5; 7,2)* 10^9 /л, ($p=0,00006$). Относительное количество эозинофилов в ОГ - 2 (1; 4)%, в КГ

- 2 (1; 3)%, ($p=0,9$). Абсолютное количество эозинофилов в ОГ - 0,17 (0,06; 0,27)* 10^9 /л, в КГ - 0,14 (0,06; 0,24)* 10^9 /л, ($p=0,4$). Относительное количество палочкоядерных лейкоцитов в ОГ - 5 (3; 8)%, в КГ - 0,07 (0,05; 0,15)%, ($p=0,000000$). Абсолютное количество палочкоядерных лейкоцитов в ОГ - 0,41 (0,21; 0,83)* 10^9 /л, в КГ - 0,07 (0,05; 0,15)* 10^9 /л, ($p=0,000000$). Относительное количество сегментоядерных лейкоцитов в ОГ составило 59±10,3 ($\mu=1,2$)%, в КГ - 56±8 ($\mu=1,6$)%, ($p=0,018$). Абсолютное количество сегментоядерных лейкоцитов в ОГ составило 5 (3,6; 6,8)* 10^9 /л, в КГ - 3,4 (2,6; 4,1)* 10^9 /л, ($p=0,0003$). Относительное количество лимфоцитов в ОГ - 25 (17; 33)%, в КГ - 36 (29,5; 39,5)%, ($p=0,0001$). Абсолютное количество лимфоцитов в ОГ - 2,1 (1,5; 2,6)* 10^9 /л, в КГ - 2 (1,6; 2,4)* 10^9 /л, ($p=0,85$). Относительное количество моноцитов в ОГ - 6,7±2,9 ($\mu=0,3$)%, в КГ - 5,5±2,3 ($\mu=0,5$)%, ($p=0,048$). Абсолютное количество моноцитов в ОГ - 0,5 (0,3; 0,8)* 10^9 /л, в КГ - 0,3 (0,2; 0,4)* 10^9 /л, ($p=0,0003$). Показатель СОЭ у мужчин в ОГ составил 16 (5; 40) мм/ч, в КГ - 5 (4; 8,5) мм/ч, ($p=0,002$). Показатель СОЭ у женщин в ОГ составил 34±18,5 ($\mu=5,9$) мм/ч, в КГ - 7,8±4,2 ($\mu=1,5$) мм/ч, ($p=0,001$). Данные представлены в таблице 1.

При анализе полученных результатов выявлено, что у пациентов ОГ, по сравнению с КГ, достоверно значимо больше количество

Таблица 1 – Анализ основных показателей периферической крови пациентов опытной группы и контрольной группы

Показатели периферической крови	ОГ, (n=51) Me (25 %; 75 %)	КГ, (n=18) Me (25 %; 75 %)	Критерий Манна-Уитни «р»
Количество лейкоцитов (10^9 /л)	8,3 (6,4; 10,3)	5,7 (5; 7,2)	0,00006
Эозинофилы (%)	2 (1; 4)	2 (1; 3)	0,9
Эозинофилы (10^9 /л)	0,17 (0,06; 0,27)	0,14 (0,06; 0,24)	0,4
Палочкоядерные лейкоциты (%)	5 (3; 8)	1 (1; 2,5)	0,000000
Палочкоядерные лейкоциты (10^9 /л)	0,41 (0,21; 0,83)	0,07 (0,05; 0,15)	0,000000
Сегментоядерные лейкоциты (%)	59±10,3 ($\mu=1,2$) *	56±8 ($\mu=1,6$) *	0,018
Сегментоядерные лейкоциты (10^9 /л)	5 (3,6; 6,8)	3,4 (2,6; 4,1)	0,0003
Лимфоциты (%)	25 (17; 33)	36 (29,5; 39,5)	0,0001
Лимфоциты (10^9 /л)	2,1 (1,5; 2,6)	2 (1,6; 2,4)	0,85
Моноциты (%)	6,7±2,9 ($\mu=0,3$) *	5,5±2,3 ($\mu=0,5$) *	0,048
Моноциты (10^9 /л)	0,5 (0,3; 0,8)	0,3 (0,2; 0,4)	0,0003
СОЭ мужчины (мм/ч)	16 (5; 40)	5 (4; 8,5)	0,002
СОЭ женщины (мм/ч)	34±18,5 ($\mu=5,9$) *	7,8±4,2 ($\mu=1,5$) *	0,001

Примечание: * – среднее ± стандартное отклонение (μ – стандартная ошибка среднего).

лейкоцитов, увеличено абсолютное и относительное количество палочкоядерных лейкоцитов, увеличено относительное и абсолютное количество сегментоядерных лейкоцитов, снижено относительное количество лимфоцитов, увеличено абсолютное и относительное количество моноцитов, ускорено СОЭ. У пациентов с МЛУ туберкулёзом СОЭ выше, чем у пациентов без МЛУ ($p=0,005$). Показатель СОЭ у пациентов с МЛУ туберкулёзом 40 (15; 53) мм/час, у пациентов с туберкулёзом без МЛУ - 11 (5; 29) мм/час.

Количество моноцитов с рецепторами к ИНФ- γ (CD45CD14CD119) в 1 мкл крови у пациентов ОГ составило 4,29/мкл (0,91; 21,31), в КГ - 1,31/мкл (0,24; 1,99), ($p=0,025$). Из них количество моноцитов с рецепторами с умеренной экспрессией CD14 и CD119 (CD45⁺CD14⁺CD119⁺) составило у пациентов ОГ 4,29 (0,86; 17,3) в 1 мкл, в КГ - 0,87 (0,24; 1,90) в 1 мкл, ($p=0,015$); с рецепторами с умеренной экспрессией CD14 и высокой экспрессией CD119 (CD45⁺CD14⁺CD119⁺⁺) в ОГ и в КГ - 0 (0; 0) в 1 мкл, ($p=0,467$); с рецепторами с высокой экспрессией CD14 и низкой экспрессией CD119 (CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺) в ОГ составило 0 (0; 0) в 1 мкл, в КГ - 0 (0; 0,18) в 1 мкл, ($p=0,574$); с рецепторами с высокой экспрессией CD14 и CD119 одновременно (CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺⁺) в ОГ и в КГ составило 0 (0; 0) в 1 мкл, ($p=0,921$). Полученные результаты представлены в таблице 2.

Установлено достоверно значимое увеличение количества моноцитов с рецепторами к ИНФ- γ CD45CD14CD119 у пациентов ОГ (в 3,3 раза больше), по сравнению с КГ, за счёт CD45⁺CD14⁺CD119⁺. Количество моноцитов с рецепторами CD45CD14CD119 у пациентов с ИТ составило 4,29 (0,95; 21,31) в 1

мкл, с ДТ - 7,47 (0,33; 22,09) в 1 мкл, ($p=0,7$). Из них CD45⁺CD14⁺CD119⁺ у пациентов с ИТ - 4,29 (0,91; 21,31) в 1 мкл, с ДТ - 4,09 (0,33; 12) в 1 мкл, ($p=0,5$); CD45⁺CD14⁺CD119⁺⁺ при ИТ - 0 (0; 0) в 1 мкл, при ДТ - 0 (0; 0,44) в 1 мкл, ($p=0,7$); CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺ у пациентов с ИТ - 0 (0; 0) в 1 мкл, с ДТ - 0 (0; 13,02) в 1 мкл, ($p=0,045$). Моноциты с рецепторами CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺⁺ при ИТ и ДТ не определялись. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таким образом, у пациентов с ИТ количество моноцитов с рецепторами CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺ статистически значимо меньше, чем у пациентов с ДТ, ($p=0,045$). Также обращает на себя внимание тот факт, что количество CD45CD14CD119 несколько выше у пациентов с ДТ, однако эти данные статистически недостоверны ($p>0,05$). У пациентов с ИТ встречались только моноциты с рецепторами с умеренной экспрессией (CD45⁺CD14⁺CD119⁺), в отличие от пациентов с ДТ, у которых имелись моноциты с рецепторами с умеренной и высокой экспрессией CD14 и (или) CD119 (CD45⁺CD14⁺CD119⁺, CD45⁺CD14⁺CD119⁺⁺, CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺). Количество моноцитов с рецепторами CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺⁺ как в КГ, так и у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких составило 0 (0; 0) в 1 мкл.

Количество моноцитов с рецепторами к ИНФ- γ (CD45CD14CD119) у пациентов с туберкулёзом без МЛУ составило 4,13 (1,03; 18,88) в 1 мкл, с МЛУ туберкулёзом - 4,29 (0,62; 61,38) в 1 мкл, ($p=0,9$). Из них количество моноцитов с рецепторами CD45⁺CD14⁺CD119⁺ у пациентов с туберкулёзом без МЛУ - 3,99 (0,93; 14,85) в 1 мкл, с МЛУ туберкулёзом - 4,29 (0,62; 60,64) в 1 мкл, ($p=0,9$); количество моно-

Таблица 2 - Количество моноцитов с рецепторами к интерферону-гамма при поступлении у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких и у здоровых доноров

Количество моноцитов с рецепторами к ИНФ- γ	ОГ, (n=51) Me (25 %; 75 %)	КГ, (n=18) Me (25 %; 75 %)	Критерий Манна-Уитни «р»
CD45CD14CD119 в 1 мкл	4,29 (0,91; 21,31)	1,31 (0,24; 1,99)	0,025
CD45CD14 ⁺ CD119 ⁺ в 1 мкл	4,29 (0,86; 17,3)	0,87 (0,24; 1,90)	0,015
CD45CD14 ⁺ CD119 ⁺⁺ в 1 мкл	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,467
CD45CD14 ⁺⁺ CD119 ⁺ в 1 мкл	0 (0; 0)	0 (0; 0,18)	0,574
CD45CD14 ⁺⁺ CD119 ⁺⁺ в 1 мкл	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,921

Таблица 3 - Количество моноцитов с рецепторами к интерферону-гамма при поступлении у пациентов с инфильтративным и диссеминированным туберкулёзом лёгких и у здоровых доноров

Количество моноцитов с рецепторами к ИФН-γ	ИТ, (n=43) Me (25 %; 75 %)	ДТ, (n=8) Me (25 %; 75 %)	КГ, (n=18) Me (25 %; 75 %)
CD45CD14CD119 в 1 мкл	4,29 (0,95; 21,31)	7,47 (0,33; 22,09)	1,31 (0,24; 1,99)
CD45CD14 ⁺ CD119 ⁺ в 1 мкл	4,29 (0,91; 21,31)	4,09 (0,33; 12)	0,87 (0,24; 1,90)
CD45CD14 ⁺ CD119 ⁺⁺ в 1 мкл	0 (0; 0)	0 (0; 0,44)	0 (0; 0)
CD45CD14 ⁺⁺ CD119 ⁺ в 1 мкл	0 (0; 0)	0 (0; 13,02)	0 (0; 0,18)
CD45CD14 ⁺⁺ CD119 ⁺⁺ в 1 мкл	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

цитов с рецепторами CD45⁺CD14⁺CD119⁺⁺ у пациентов с туберкулёзом без МЛУ - 0 (0; 0) в 1 мкл, с МЛУ туберкулёзом - 0 (0; 1,07) в 1 мкл, ($p=0,014$); количество моноцитов с рецепторами CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺ и CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺⁺ у пациентов как с МЛУ туберкулёзом, так и с туберкулёзом без МЛУ составило 0(0; 0) в 1 мкл, ($p>0,05$). Полученные результаты представлены в таблице 4.

8,18) пг/мл, что статистически значимо больше ($p=0,0002$), чем у здоровых доноров (0,39 (0; 1,09)) пг/мл. Концентрация ИФН-γ в сыворотке крови пациентов с ИТ была 3,48 (0,83; 8,18) пг/мл, у пациентов с ДТ – 3,55 (0,67; 9,4) пг/мл. У пациентов с туберкулёзом без МЛУ концентрация ИФН-γ была 3,57 (0,9; 5,99) пг/мл, а с МЛУ туберкулёзом – 3,48 (0,38; 11,96) пг/мл, что достоверно не различалось ($p=0,63$).

Таблица 4 - Количество моноцитов с рецепторами к интерферону-гамма при поступлении у пациентов с туберкулёзом лёгких в зависимости от наличия множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза и у здоровых доноров

Количество моноцитов с рецепторами к ИФН-γ	Туберкулёз без МЛУ (n=36) Me (25 %; 75 %)	МЛУ туберкулёз (n=15) Me (25 %; 75 %)	КГ (n=18) Me (25 %; 75 %)
CD45CD14CD119 в 1 мкл	4,13 (1,03; 18,88)	4,29 (0,62; 61,38)	1,31 (0,24; 1,99)
CD45CD14 ⁺ CD119 ⁺ в 1 мкл	3,99 (0,93; 14,85)	4,29 (0,62; 60,64)	0,87 (0,24; 1,90)
CD45CD14 ⁺ CD119 ⁺⁺ в 1 мкл	0 (0; 0)	0 (0; 1,07)	0 (0; 0)
CD45CD14 ⁺⁺ CD119 ⁺ в 1 мкл	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0,18)
CD45CD14 ⁺⁺ CD119 ⁺⁺ в 1 мкл	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

У пациентов с МЛУ туберкулёзом статистически значимо больше моноцитов с рецепторами CD45⁺CD14⁺CD119⁺⁺ в 1 мкл крови по сравнению с пациентами с туберкулёзом без МЛУ ($p=0,015$), что отличалось от КГ ($p=0,037$). Также обращает на себя внимание большее количество моноцитов с рецепторами к ИФН-γ (CD45CD14CD119) (75% - 61,38 в 1 мкл) у пациентов с МЛУ туберкулёзом, по сравнению с пациентами без МЛУ (75% - 18,88 в 1 мкл). Количество моноцитов с рецепторами CD45⁺CD14⁺CD119⁺ при МЛУ туберкулёзе (75% - 60,64 в 1 мкл) больше, чем при туберкулёзе без МЛУ (75% - 14,85 в 1 мкл).

При количественном определении ИФН-γ в сыворотке крови установлено, что его концентрация у пациентов ОГ была 3,48 (0,83;

Обсуждение

Анализируя данные полученные в КГ, установили, что у здоровых лиц количество моноцитов с рецепторами к ИФН-γ (CD45CD14CD119) практически полностью представлено рецепторами с умеренной экспрессией (CD45⁺CD14⁺CD119⁺) ($r=0,99$, $p<0,05$). При этом имеет место прямая корреляционная связь концентрации ИФН-γ в сыворотке крови и количества моноцитов с рецепторами с высокой экспрессией CD14 и умеренной экспрессией CD119 (CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺) ($r=0,71$, $p<0,05$). Также установлена обратная корреляционная связь концентрации ИФН-γ в сыворотке крови здоровых доноров и относительного ($r=-0,68$, $p<0,05$) и абсолютного

($r=-0,71$, $p<0,05$) количества палочкоядерных лейкоцитов.

У пациентов ОГ отмечена прямая корреляционная связь наличия массивного бактериовыделения и количества моноцитов с рецепторами $CD45^+CD14^{++}CD119^+$ ($r=0,29$, $p<0,05$). Также имела место корреляционная связь между количеством моноцитов с рецепторами к ИФН- γ ($CD45^+CD14^+CD119$) и: моноцитов с рецепторами $CD45^+CD14^+CD119^+$ ($r=0,99$, $p<0,05$), моноцитов с рецепторами $CD45^+CD14^+CD119^{++}$ ($r=0,54$, $p<0,05$), моноцитов с рецепторами $CD45^+CD14^{++}CD119^+$ ($r=0,33$, $p<0,05$). Имела место прямая корреляционная связь количества моноцитов с рецепторами $CD45^+CD14^+CD119^+$ и моноцитов с рецепторами $CD45^+CD14^+CD119^{++}$ ($r=0,53$, $p<0,05$). Отмечена обратная корреляционная связь между количеством моноцитов с рецепторами $CD45^+CD14^+CD119^{++}$ и абсолютным количеством палочкоядерных лейкоцитов ($r=-0,28$, $p<0,05$). У женщин отмечается высокая прямая корреляционная связь между показателями СОЭ и количеством моноцитов с рецепторами $CD45^+CD14^{++}CD119^+$ ($r=0,78$, $p<0,05$). При изучении связи между количеством моноцитов с рецепторами к ИФН- γ и концентрацией ИФН- γ в сыворотке крови выявлена обратная слабая корреляционная связь между количеством моноцитов с рецепторами $CD45^+CD14^{++}CD119^+$ и концентрацией ИФН- γ в сыворотке крови ($r=-0,335$, $p<0,05$).

Заключение

1. Среди впервые выявленных пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких 24,4% имели первичную МЛУ, а 2,6% первичную ШЛУ МБТ.

2. В ОАК пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких характерными особенностями являются лейкоцитоз, увеличение относительного и абсолютного количества палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов, снижение относительного количества лимфоцитов, относительный и абсолютный моноцитоз, увеличение СОЭ. У пациентов с МЛУ туберкулёзом показатели СОЭ в 2 раза превышают таковые у пациентов без МЛУ.

3. У пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких количество мо-

ноцитов, несущих рецепторы к ИФН- γ , в 3,3 раза превышает аналогичный показатель у здоровых доноров. С увеличением площади поражения лёгких увеличивается количество моноцитов с фенотипом $CD45^+CD14^{++}CD119^+$. У пациентов с МЛУ туберкулёзом статистически значимо больше моноцитов с фенотипом $CD45^+CD14^+CD119^{++}$ по сравнению с пациентами с туберкулёзом без МЛУ, и по сравнению со здоровыми донорами.

4. У здоровых доноров имеет место прямая корреляционная связь концентрации ИФН- γ в сыворотке крови и количества моноцитов с рецепторами $CD45^+CD14^{++}CD119^+$ ($r=0,71$, $p<0,05$). У пациентов с распространёнными формами туберкулёза данная связь расценена как слабая обратная ($r=-0,335$, $p<0,05$), что может свидетельствовать о нарушении функциональной активности рецепторов ИФН- γ . Концентрация ИФН- γ в сыворотке крови у пациентов с распространёнными формами туберкулёза больше, чем у здоровых доноров ($p<0,05$). Концентрация ИФН- γ при диссеминированном и инфильтративном туберкулёзе статистически значимо не отличалась ($p>0,05$). Концентрация ИФН- γ не зависит от устойчивости МБТ ($p>0,05$), хотя имеет место тенденция к увеличению концентрации ИФН- γ у пациентов с МЛУ туберкулёзом.

Литература

1. European Union Standards for Tuberculosis Care / G. B. Migliori [et al.] // Eur. Respir. J. – 2012 Apr. – Vol. 39, N 4. – P. 807–819.
2. Клиническое руководство по лечению туберкулёза и его лекарственно-устойчивых форм / Е. М. Скрыгина [и др.] ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – Минск, 2012. – 81 с.
3. Синтез цитокинов у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких / М. В. Захарова [и др.] // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2010. – № 2 (29). – С. 134–135.
4. Мишин, В. Ю. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии / В. Ю. Мишин, В. И. Чуканов, Ю. Г. Григорьев. – М. : Компьютербург, 2004. – 207 с.
5. Стерликов, С. А. Регистрация и результаты основного курса лечения больных туберкулёзом в 2009 г. / С. А. Стерликов, И. М. Сон, Е. М.

- Богородская // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2012. – № 12. – С. 8–14.
6. Rivero-Lezcano, O. M. Cytokines as immunomodulators in tuberculosis therapy / O. M. Rivero-Lezcano // Cytokines in Tuberculosis Therapy Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery. – 2008 Nov. – Vol. 3, N 3. – P. 168–176.
 7. Салина, Т. Ю. Особенности продукции цитокинов у больных туберкулезом легких / Т. Ю. Салина, Т. И. Морозова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 3. – С. 18–20.
 8. Linkage and association analysis of candidate genes for TB and TNFalpha cytokine expression: evidence for association with IFNGR1, IL-10, and TNF receptor 1 genes / C. M. Stein [et al.] // Hum. Genet. – 2007 Jul. – Vol. 121, N 6. – P. 663–673.
 9. Характер воспалительного ответа в зависимости от свойств микобактерий туберкулёза и течения специфического процесса / О. Т. Титаренко [и др.] // Биомедицинская химия. – 2013. – Т. 59, № 4. – С. 469–478.
 10. Characterization of Th1- and Th2-type immune response in human multidrug-resistant tuberculosis / Q. Tan [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2012 Jun. – Vol. 31, N 6. – P. 1233–1242.
 11. Ершов, Ф. И. Основные итоги изучения интерферона к 2011 году / Ф. И. Ершов, А. Н. Наровлянский // Интерферон–2011 : к 80-летию академика РАМН Феликса Ивановича Ершова : сб. науч. ст. – Москва, 2012. – С. 14–34.

Поступила 13.08.2014 г.

Принята в печать 06.02.2015 г.

Сведения об авторах:

Правада Н.С. – ассистент кафедры фтизиопульмонологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Будрицкий А.М. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра фтизиопульмонологии. E-mail: provada@mail.by – Правада Наталия Сергеевна.