

УДК 579.873.21:615.281.873.21]-616-002.5

## Неспецифическая иммунологическая резистентность при туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью

Е.М. Скрягина, М.И. Дюсьмикеева, Н.С. Шпаковская, Л.К. Суркова, А.Е.Скрягин\*, В.В.Солодовникова

Научно-исследовательский институт пульмонологии и фтизиатрии;

\*Минский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

## Nonspecific immunity in multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB)

A.M. Skrahina, M.I. Dusmikeeva, N.S. Shpakovskaya, L.K.surkova, A.Y. Skrahin\*, V.V. Slodovnikova

Research Institute of Pulmonology and Tuberculosis;

\*Belarus State Medical University, Minsk, Belarus

### Аннотация

Изучены показатели неспецифической резистентности (абсолютное количество нейтрофилов и их молодых форм в периферической крови, фагоцитарный показатель, общее количество и процент субфракций NK-клеток, эндопульмональная цитограмма) у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в процессе химиотерапии.

У больных туберкулезом с МЛУ с положительной динамикой в процессе лечения абсолютное количество нейтрофилов не отличается от показателя в группе контроля, сниженный ФП постоянно растет, наблюдается нормализация соотношения субпопуляций NK-клеток. У больных туберкулезом с МЛУ с отрицательной динамикой процесса абсолютное количество нейтрофилов периферической крови и БАС постоянно снижается, сохраняется повышенный уровень незрелых и пониженный уровень зрелых NK-клеток, ФП остается низким и после 6 месяцев лечения.

### Ключевые слова

Туберкулез, лекарственная устойчивость, неспецифическая резистентность.

### Summary

The components of non-specific immunity (absolute neutrophil count, number of immature neutrophils in peripheral blood, phagocytic index, absolute number and percentage of NK-cell sub-populations, bronco-alveolar lavage (BAL) cell composition) were investigated during six months anti-TB treatment in patients with MDR-TB.

During six months treatment in those MDR-TB patients with sputum conversion and radiological improvement absolute number of neutrophils in peripheral blood and phagocytic index has increased and achieved control values. In those patients with poor treatment outcome absolute number of neutrophils in peripheral blood and BAL has decreased, increased level of immature and decreased level of mature NK-cells as well as low phagocytic index has been maintained during treatment.

### Key words

Nonspecific immunity, multidrug-resistant, tuberculosis.

Распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) ограничило возможности химиотерапии туберкулеза, переводя его в разряд болезни с тяжелым прогрессирующим течением и высокой летальностью. При туберкулезе с МЛУ отмечается развитие вторичной иммунной недостаточности клеточного типа, что приводит к невозможности осуществления в полном объеме эффекторных функций иммунной системы. Туберкулез с МЛУ развивается в условиях несостоятельности противоинфекционного иммунитета [1, 2, 3]. Естественные (натуральные) киллеры (NK-клетки) являются эффекторами неспецифического иммунитета, продуцирующие иммунорегуляторные цитокины, которые необходимы для раннего ответа макроорганизма против патогенов. Иммунофенотипически, это особая популяция лимфоцитов экспрессирующих либо CD16, либо CD56, либо оба поверхностных антигена одновременно [4]. Большинство естественных киллеров имеют фенотип CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>. Без предварительной активации они способны атаковать клетки мишени без ограничений связанных с большим комплексом гистосовместимости. Активация NK-клеток происходит до развития иммунного ответа запускаемого Т-клетками, поэтому эти клетки особенно важны в борьбе с облигатными внутриклеточными патогенами. Недавно было обнаружено реципроктное активационное взаимодействие между NK-клетками и дендритными клетками через механизмы клеточно-клеточного контакта и участия растворимых факторов [5]. В периферической крови определяется три субпопуляции NK-клеток: CD16<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup> (классические), CD16<sup>+</sup>CD56<sup>-</sup> (незрелые), CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> (зрелые). При развитии внутриклеточной инфекции в начале острого процесса доминирующую роль играют CD16<sup>+</sup>CD56<sup>-</sup> клетки, по мере развития инфекционного процесса более существенную роль приобретают CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> клетки [6]. NK-клетки принимают участие в активации CD8<sup>+</sup> клеток против микобактерий туберкулеза, центральную роль в этой регуляции играют ИФН- $\gamma$ , ИЛ-15, ИЛ-18. Так как NK-клетки секретируют ИФН- $\gamma$ , не исключается их участие в первичной активации макрофагов. Доказана роль NK-клеток в регуляции функций  $\gamma\delta$ -Т-клеток при туберкулезе [7]. Нейтрофилам настоящее время придается несколько большее значение, чем ранее. Было доказано усиление ингибиторного эффекта нейтрофилов на рост микобактерий БЦЖ индуцированными антите-

лами [8]. Неактивные макрофаги не могут ингибировать рост микобактерий, для их активации необходим выброс ряда цитокинов лимфоцитами, прежде всего, ИЛ-2, ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ . ИФН- $\gamma$  регулирует различные функции макрофагов включая продукцию ФНО- $\alpha$ , токсических кислородных радикалов, окиси азота (через индукцию оксид-азот-синтазы), протеаз и гидролаз. ФНО- $\alpha$  сам по себе не ингибирует рост микобактерий, возможно он более важен в индукции бактерицидных функций макрофагов [9]. Кроме этого, доказана инициация макрофагами общего воспалительного ответа через реализацию ИЛ-1, ИФН- $\beta$ , лейкотриенов и простагландинов [10].

Поиск иммунологических критериев прогноза течения и исхода заболевания постоянно продолжается [11, 12, 13, 14]. Однако концепция иммунокоррекции при многофакторных иммунодефицитных состояниях у больных туберкулезом с МЛУ требует уточнения.

Целью настоящего исследования являлось изучение показателей неспецифической иммунологической резистентности у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в процессе проведения полихимиотерапии.

### Материалы и методы исследования

В исследование вошли 98 больных с установленным диагнозом туберкулеза с МЛУ микобактерий. У 36 из этих больных диагноз туберкулеза легких был установлен впервые и на основании первого результата посева мокроты с определением чувствительности выделенных микобактерий к противотуберкулезным препаратам (ПТП) была установлена устойчивость выделяемых микобактерий как минимум к двум основным ПТП (изониазид, рифампицин). Эти пациенты были первоначально включены в лечение по схеме ВОЗ для категорий I и II, но с выявлением в последующем лекарственной устойчивости переведены на схему лечения по категории IV. Такие больные условно рассматривались как ранее не получавшие лечение. У остальных больных ( $n=62$ ) устойчивость выделяемых микобактерий к ПТП была приобретена в процессе лечения. Однако и у этих больных с приобретенной МЛУ, вошедших в данное исследование, устойчивость выделяемых микобактерий к основным ПТП была установлена впервые. В группу контроля вошли здоровые индивидуумы, 22-43 года, 11 мужчин и 6 женщин, с отрицательным результатом кожного туберкулинового теста. Характеристика боль-

ных, вошедших в данное исследование, представлена в таблице 1.

Исследование показателей иммунитета проводили сразу после выявления МЛУ у выделяемых микобактерий. В дальнейшем показатели исследовали в процессе лечения, через 3 и через 6 месяцев. После 6 месяцев лечения вошедшие в исследование больные были разделены на пять групп в соответствии с результатами лечения. У больных 1-й группы отмечалась конверсия мокроты (по данным последних двух ежемесячных посевов), сопровождающаяся положительной рентгенологической динамикой либо отсутствием отрицательной рентгенологической динамики ( $n=30$ ). Больные 2-й группы характеризовались продолжением бактериовыделения и отрицательной рентгенологической динамикой ( $n=25$ ). У больных 3-й группы наблюдалась конверсия мокроты, сопровождающаяся отрицательной рентгенологической динамикой ( $n=18$ ). Больные 4-й группы характеризовались продолжением бактериовыделения с отсутствием отрицательной рентгенологической динамики ( $n=16$ ). Больные 5-й группы прервали ле-

чение ( $n=9$ ). Последующие анализ и сравнения были проведены в 1-й и во 2-й группах как наиболее показательных.

Исследование показателей неспецифической резистентности включало определение нейтрофилов и их незрелых и молодых форм, фагоцитарного показателя (ФП) нейтрофилов, НК-клеток и их субпопуляций в периферической крови, а также исследование показателей бронхо-альвеолярного смыва (БАС). БАС получали по стандартной методике [6]. Полученный БАС фильтровали через 4 слоя стерильной нейлоновой ткани. Фильтрат центрифугировали 10 минут со скоростью 1500 об/мин. Далее производили микроскопию осадка, представляющего собой суммарную фракцию свободных альвеолярных клеток. Все показатели регистрировались сразу после установления МЛУ и далее через 3 и 6 месяцев химиотерапии.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA 6.0. Для сравнения групп независимых данных и установления корреляционных взаимосвязей использовали непараметрические методы. Для

**Таблица 1**

**Характеристика больных туберкулезом с МЛУ, вошедших в исследование динамики иммунологических показателей в процессе лечения**

Пол	м / ж	57 / 41
Возраст	медиана (мин.; макс.)	38 (29; 61)
Предшествующее лечение		
Не получали		36
Получали менее 12 мес.		35
Получали более 12 мес.		27
Получали препараты первого ряда		29
Получали препараты второго ряда		33
Характер устойчивости микобактерий к ПТП		
1. HR( $\pm$ S)		17
2. HRE( $\pm$ S)		13
3. HRZ( $\pm$ S)		13
4. HREZ( $\pm$ S)		11
5. HR( $\pm$ S $\pm$ E $\pm$ Z)Km/Am		15
6. HR( $\pm$ S $\pm$ E $\pm$ Z)Eto/Pto		13
7. HR( $\pm$ S $\pm$ E $\pm$ Z)Cfx/Ofz		8
8. HR( $\pm$ S $\pm$ E $\pm$ Z) Km/Am Eto/Pto		4
9. HR( $\pm$ S $\pm$ E $\pm$ Z) Km/Am Cfx/Ofz		4
Распространенность поражения на момент установления МЛУ		
Одна доля		21
Более одной доли		42
Двухсторонний процесс		35
Поражение плевры		21

сопоставления двух групп независимых данных использовали *U*-тест Манна-Уитни. Для сопоставления трех и более групп независимых данных использовали метод рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису, при получении  $P < 0.05$ , в дальнейшем проводили парное сравнение между группами используя *U*-тест Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Для сравнения двух групп зависимых данных использовали парный тест Уилкоксона.

### Результаты и обсуждение

Данные показателей неспецифической резистентности больных туберкулезом с МЛУ, у которых в процессе лечения наблюдалась положительная рентгенологическая и микробиологическая динамика, представлены в таблице 2 и, соответственно, данные показателей неспецифической резистентности больных туберкулезом с МЛУ, у которых во время лечения не наблюдалось положительной динамики процесса, представлены в таблице 3.

Как следует из этих таблиц, статистически значимых колебаний процента нейтрофилов крови не было выявлено ни в одной из групп больных. Данный показатель не отличался на соответствующих стадиях лечения как при сравнении групп больных между собой, так и при сравнении показателей в каждой группе с контролем.

Абсолютное количество нейтрофилов периферической крови практически не изменялось в процессе лечения в группе больных с положительной динамикой. В этой группе так же не регистрировалось различий данного показателя с аналогичным в контрольной группе. Абсолютное количество нейтрофилов периферической крови в группе больных с отрицательной динамикой в процессе лечения достоверно снижалось после шести месяцев лечения и достигало значения более низкого как по сравнению с соответствующим значением в контрольной группе, так и по сравнению с показателем абсолютного количества нейтрофилов периферической крови в группе больных с положительной динамикой процесса после шестимесячного лечения.

Молодые формы нейтрофилов (МНФ) морфологически описываемые как палочкоядерные и юные также являлись предметом исследования. У больных МЛУ туберкулезом с положительной динамикой в процессе лечения выражено снижение и достижение контрольного уровня абсолютного количества МФН в периферической крови наблюдается уже через 3 месяца лечения, далее после 6 месяцев лечения значение данного

показателя в этой группе больных не изменяется. После трех месяцев лечения абсолютное количество МФН в крови больных МЛУ туберкулезом с отрицательной динамикой процесса продолжает оставаться на высоком уровне, однако после 6 месяцев лечения отмечается резкое снижение этого показателя. Данная динамика соответствует общему снижению количества нейтрофилов в это время в данной группе и не является отражением нормализации показателя.

ФП нейтрофилов является важной функциональной характеристикой этих клеток. Исследование выявило определенные особенности и различия в динамике ФП нейтрофилов у больных МЛУ туберкулезом.

После 6 месяцев лечения сниженный ФП у больных МЛУ туберкулезом с положительной динамикой в процессе лечения повышается, достигая уровня показателя в контрольной группе. ФП у больных МЛУ туберкулезом, у которых не отмечалось положительной динамики, остается на прежнем низком уровне, и к 6 месяцам лечения достоверно отличается от показателя как в контрольной группе, так и в группе больных с положительной динамикой.

В результате исследования статистически значимых изменений в абсолютном содержании всех НК-клеток и проценте НК-клеток от всех лимфоцитов крови в процессе лечения не было выявлено ни в одной из групп больных МЛУ туберкулезом. Не было также выявлено и статистически значимых различий вышеуказанных показателей при сравнении обеих групп больных МЛУ туберкулезом через 3 и 6 месяцев лечения, а также с контрольной группой.

В результате лечения МЛУ туберкулеза с положительной динамикой наблюдается нормализация соотношения субфракций НК-клеток и приближение показателей к уровням в контрольной группе. Данная тенденция не наблюдается в группе больных МЛУ с отрицательной динамикой в процессе лечения. В этой группе, несмотря на лечение, сохраняется высокий процент незрелых и относительно низкий процент зрелых НК-клеток как после трех, так и после шести месяцев лечения.

Изменения основных показателей БАС в процессе лечения больных туберкулезом с МЛУ, у которых наблюдалась положительная динамика в процессе лечения, отражены в таблице 4. Эти же показатели в процессе лечения больных туберкулезом с МЛУ, у которых была получена отрицательная динамика, представлены в таблице 5.

**Таблица 2**  
**Показатели неспецифической резистентности больных туберкулезом с МЛУ с положительной динамикой процесса в результате лечения (n=30)**

Показатель	При установлении диагноза МЛУ			Через 2-3 мес лечения			Через 6 мес. лечения			Контроль (n=17)
	P (1, 3)	P (1, 2)	P (2, 3)	P (1, 2)	P (2, 3)	P (1, 2)	P (2, 3)	P (1, 2)	P (2, 3)	
Нейтрофилы (%)	0,372	0,457	0,389	59 (42; 7,41)	58 (40; 76)	62 (40; 72)	59 (46; 70)	0,389	0,389	0,389
Нейтрофилы (x10 <sup>6</sup> /л)	0,078	0,291	0,278	3,20 (2,10; 5,95)	4,20 (2,18; 5,26)	4,10 (3,13; 5,30)	4,73 (3,53; 5,25)	0,278	0,278	0,278
МФН (мм <sup>3</sup> )	<0,001	<0,001	0,386	802 (320; 1198)*	259 (178; 355)	210 (120; 402)	254 (171; 355)	0,386	0,386	0,386
ФП нейтрофилов (%)	<0,001	0,005	0,425	29 (20; 44)*	52 (36; 56)	56 (40; 73)	57 (43; 75)	0,425	0,425	0,425
CD16 <sup>+/+</sup> CD56 <sup>+/+</sup> (%)	0,318	0,459	0,340	15,0 (11,0; 19,0)	13,2 (10,1; 16,3)	14,0 (10,1; 18,5)	13,1 (10,2; 15,4)	0,340	0,340	0,340
CD16 <sup>+/+</sup> CD56 <sup>+/+</sup> (мм <sup>3</sup> )	0,289	0,256	0,766	383 (182; 399)	278 (142; 402)	278 (239; 388)	280 (243; 356)	0,766	0,766	0,766
CD16-CD56+ (%)	0,125	0,187	0,234	16 (9; 21)	15 (7; 20)	165 (9; 20)	14 (8; 17)	0,234	0,234	0,234
CD16+CD56- (%)	<0,001	<0,001	0,338	22 (13; 24)*	9 (6; 15)	11 (6; 12)	9 (6; 11)	0,338	0,338	0,338
CD16+CD56+ (%)	0,01	0,011	0,429	61 (49; 67)*	79 (68; 88)	82 (69; 91)	78 (67; 87)	0,429	0,429	0,429

Примечание. МФН – молодые формы нейтрофилов, ФП – фагоцитарный показатель. Данные представлены как медиана (интерквартильный размах); P (1;2), P (1;3), P (2;3) – парный тест Уилкоксона; \* - P < 0.05 при сравнении с контролем (U-тест Манна-Уитни).

**Таблица 3**  
**Показатели неспецифической резистентности больных туберкулезом с МЛУ с прогрессированием процесса в результате лечения (n=25)**

Показатель	При установлении диагноза МЛУ			Через 2-3 мес лечения			Через 6 мес. лечения			Контроль (n=17)
	P (1, 3)	P (1, 2)	P (2, 3)	P (1, 2)	P (2, 3)	P (1, 2)	P (2, 3)	P (1, 2)	P (2, 3)	
Нейтрофилы (%)	0,77	0,478	0,112	60 (42; 68)	61 (40; 73)	52 (40; 64)	59 (46; 70)	0,112	0,112	0,112
Нейтрофилы (x10 <sup>6</sup> /л)	<0,001	0,375	<0,001	4,80 (3,50; 5,29)	4,40 (2,50; 5,12)	2,50 (1,51; 3,53)*	4,73 (3,53; 5,25)	<0,001	<0,001	<0,001
МФН (мм <sup>3</sup> )	<0,001	0,744	<0,001	680 (372; 1169)*	571 (363; 987)*	306 (180; 375)	254 (171; 355)	<0,001	<0,001	<0,001
ФП нейтрофилов (%)	0,018	0,009	0,025	41 (34; 54)	32 (22; 43)	34 (22; 47)	57 (43; 75)	0,025	0,025	0,025
CD16 <sup>+/+</sup> CD56 <sup>+/+</sup> (%)	0,278	0,254	0,389	13,7 (1,2; 18,1)	12,9 (11,3; 16,8)	15,2 (10,1; 18,4)	13,1 (10,2; 15,4)	0,389	0,389	0,389
CD16 <sup>+/+</sup> CD56 <sup>+/+</sup> (мм <sup>3</sup> )	0,265	0,372	0,356	251 (187; 381)	254 (146; 399)	266 (130; 411)	280 (243; 356)	0,356	0,356	0,356
CD16-CD56+ (%)	0,487	0,776	0,345	17 (7; 19)	18 (11; 23)	16 (6; 21)	14 (8; 17)	0,345	0,345	0,345
CD16+CD56- (%)	0,276	0,254	0,322	17 (15; 21)*	16 (6; 22)*	17 (7; 19)*	9 (6; 11)	0,322	0,322	0,322
CD16+CD56+ (%)	0,165	0,534	0,434	56 (50; 67)*	60 (49; 74)*	62 (42; 72)*	78 (67; 87)	0,434	0,434	0,434

Примечание. МФН – молодые формы нейтрофилов, ФП – фагоцитарный показатель. Данные представлены как медиана (интерквартильный размах); P (1;2), P (1;3), P (2;3) – парный тест Уилкоксона; \* - P < 0.05 при сравнении с контролем (U-тест Манна-Уитни).



**Таблица 4**  
**Показатели БАС больных туберкулезом с МЛУ с положительной динамикой процесса в результате лечения (n=30)**

Показатель	При установлении диагноза МЛУ		Через 2-3 мес лечения		Через 6 мес. лечения	
	P (1, 3)	P (1, 2)	P (1, 2)	P (2, 3)	P (2, 3)	P (2, 3)
Абс. кол-во клеток (x10 <sup>5</sup> /мл)	0,865	3,02 (2,40; 3,67)	0,487	2,82 (2,30; 3,72)	0,656	3,11 (2,34; 3,81)
Жизнеспособность АМ (%)	0,243	40 (31; 45)	0,465	36 (31; 47)	0,376	41 (30; 50)
АМ (%)	0,354	71 (62; 84)	0,089	62(54; 72)	0,243	70 (61; 80)
Лимфоциты (%)	0,267	15 (10; 21)	0,145	19 (17; 24)	0,367	15 (11; 20)
Нейтрофилы (%)	0,145	10 (6; 19)	0,097	19 (16; 21)	0,245	13 (11; 19)
ФП АМ (%)	0,256	30 (20; 47)	0,156	34 (26; 38)	0,378	36 (28; 53)
ФП нейтрофилов (%)	0,176	45 (40; 50)	0,278	53 (37; 71)	0,543	49 (36; 63)
Фагоцитирующие АМ (%)	0,069	57 (51; 62)	0,009	75 (72; 78)	0,164	73 (58; 78)
Биосинтезирующие АМ (%)	0,189	20 (17; 31)	0,099	16 (15; 24)	0,145	17 (15; 26)

Примечание. АМ – альвеолярные макрофаги, ФП – фагоцитарный показатель. Данные представлены как медиана (интерквартильный размах); для сравнения использован парный тест Уилкоксона.

**Таблица 5**  
**Показатели БАС больных туберкулезом с МЛУ с прогрессирующим процессом в ходе лечения (n=25)**

Показатель	При установлении диагноза МЛУ		Через 2-3 мес лечения		Через 6 мес. лечения	
	P (1, 3)	P (1, 2)	P (1, 2)	P (2, 3)	P (2, 3)	P (2, 3)
Абс. кол-во клеток (x10 <sup>5</sup> /мл)	0,378	3,20 (2,50; 3,39)	0,578	3,09 (2,26; 3,64)	0,420	2,91 (2,38; 3,68)
Жизнеспособность АМ (%)	0,379	42 (30; 43)	0,456	37 (31; 46)	0,245	41 (31; 52)
АМ (%)	0,456	72 (65; 83)	0,284	76 (68; 82)	0,389	76 (68; 84)
Лимфоциты (%)	0,084	16 (11; 21)	0,024	11 (8; 13)	0,087	13 (11; 18)
Нейтрофилы (%)	0,156	5 (4; 10)	0,046	2 (2; 3)	0,065	4 (3; 8)
ФП АМ (%)	0,043	34 (18; 36)	<0,001	14 (10; 16)	<0,001	24 (16; 32)
ФП нейтрофилов (%)	0,131	42 (40; 48)	0,134	30 (16; 61)	0,168	40 (22; 56)
Фагоцитирующие АМ (%)	0,667	56 (54; 63)	0,467	58 (54; 63)	0,569	59 (54; 61)
Биосинтезирующие АМ (%)	0,778	24 (20; 33)	0,043	34 (30; 39)	0,089	23 (20; 34)

Примечание. АМ – альвеолярные макрофаги, ФП – фагоцитарный показатель. Данные представлены как медиана (интерквартильный размах); для сравнения использован парный тест Уилкоксона.

Из приведенных в таблицах данных видно, что наиболее значительная динамика и наиболее существенные различия между исследуемыми группами больных туберкулезом с МЛУ отмечаются в относительном содержании клеточных элементов эндопульмональной цитограммы (нейтрофилов и лимфоцитов), соотношении субпопуляций альвеолярных макрофагов и показателей функциональной активности альвеолярных макрофагов.

Количество нейтрофилов периферической крови больных с отрицательной динамикой в процессе лечения, постоянно снижается, достигая минимального значения к 6 месяцам лечения. Низкий процент нейтрофилов в этой группе больных наблюдается также в эндопульмональной цитограмме. Отмечается и абсолютное снижение МФН в периферической крови. Эти данные, свидетельствующие о нейтрофильной деплеции, вероятно указывают на истощение мобилизационных и гемопозитических возможностей нейтрофильного ростка по мере прогрессирования заболевания. У больных с положительной динамикой в процессе лечения абсолютное количество нейтрофилов не отличается от показателя в группе контроля, абсолютное количество МФН постоянно снижаясь, достигает уровня контрольного показателя. Сниженный ФП нейтрофилов в группе больных с положительной динамикой постоянно растет, достигая к 6 месяцам лечения значения показателя в контрольной группе. Тогда как ФП в группе

больных с отрицательной динамикой остается низким и после 6 месяцев лечения.

При исследовании NK-клеток получены данные о нормализации соотношения субпопуляций этих клеток в процессе эффективного лечения, и сохраняющемся повышении незрелых и снижении зрелых NK-клеток в процессе неэффективного лечения.

Таким образом, динамика исследуемых показателей неспецифической резистентности в процессе лечения туберкулеза с МЛУ напоминает картину, выявленную при исследовании данного компонента иммунного ответа в процессе начального неэффективного лечения туберкулеза с МЛУ и туберкулеза с сохраненной чувствительностью микобактерий к ПТП [15, 16].

### Заключение

Эффективная терапия больных туберкулезом с МЛУ приводит к приближению исследуемых показателей неспецифической резистентности к нормальным. Отсутствие же эффекта от проводимой терапии сопровождается персистенцией, а иногда и усугублением выявленных в начале сдвигов в показателях неспецифического иммунитета.

Установление сопряженности прогрессирования туберкулезного воспаления со снижением фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов и нарушением межклеточного взаимодействия в очаге воспаления позволяет расценивать показатели локальной неспецифической резистентности в качестве маркеров местной иммунной защиты легких.

### Литература

1. Ерохин В.В. Клеточная и субклеточная морфология репаративных процессов при туберкулезе легких Пробл. туб. 1996; 6: 10–14.
2. В.Ю. Мишин, В.И. Чуканов Диагностика и лечение отропрогрессирующих форм туберкулеза легких в современных условиях. Российский мед. вестн. 1998; 4: 22–25.
3. Condos R., Rom W., Liu Y., Schluger N. Local immune responses correlate with presentation and outcome in tuberculosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: 729–735.
4. Taams L.S., Vukmanovic-Stejić M., Smith J. et al. Antigen-specific T cell suppression by human CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells. Eur. J. Immunol. 2002; 32: 1621–30/
5. Gerosa F., Baldani-Guerra B., Nisii S. et al. Reciprocal activating interaction between natural killer cells and dendritic cells. J. Exp. Med. 2002; 195(3): 327–33.
6. Sathler-Avelar R., Reis D.D., Medrano-Mercado N. et al. Phenotypic features of peripheral blood leucocytes during early stages of human infection with *Trypanosoma cruzi*. Scand. J. Immunol. 2003; 58:655–63.
7. Zhang R, Zheng X, Li B et al. Human NK cells positively regulate gammadelta T cells in response to *Mycobacterium tuberculosis*. J Immunol. 2006; 176(4):2610–6.
8. De Valiere S., Abate G, Blasevic A. et al. Enhancement of innate cell-mediated immunity by antimycobacterial antibodies. Infect. Immun. 2005; 73(10): 6711–20.
9. Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. Annu Rev Immunol. 2001; 19: 93 – 129.
10. Menon M.P.S. A new look at the immunology of tuberculosis. Ind. J. Tub. 1997; 44: 3–8
11. Иван Бастиан, Франсуа Порталс. Туберкулез с множественной устойчивостью. М.; 2003.
12. Т.Я. Ильина, А.А. Жангиреев, О.А. Сидоренко Резистентность микобактерий туберкулеза у впервые выявлен-

ных больных и при рецидивах заболевания. Пробл. туб. и б-ней легких. 2003; 5: 19–21.

13. Мишин В.Ю. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения остро прогрессирующего туберкулеза легких. Профилактика, диагностика и фармакотерапия некоторых инфекционных заболеваний. М.; 2002: 74-78.

14.Фрейдлинг И.С. Ключевая позиция макрофагов в цитокиновой регуляции. Иммунология 1995; 3: 44 – 48.

15.Скрягина Е.М., Гуревич Г.Л., Суркова Л.К., Особенности иммунного и цитокинового статуса у больных лекарственно устойчивым туберкулезом органов дыхания. Известия Национальной академии наук Беларуси, 2007; 2: 40-45.

16.Хоменко А.Г., Филиппов В.П., Лебедев К.М. и др. Диагностический бронхоальвеолярный лаваж: Метод. рек. М.; 1986.

**Статья поступила 18.12.2008 г.**