

УДК 616-002.5:578.245

ЗНАЧЕНИЕ СИСТЕМЫ ГАММА-ИНТЕРФЕРОНА И ТУБЕРКУЛИНСВЯЗЫВАЮЩИХ МОНОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЁННЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ

Правада Н.С., Серёгина В.А., Будрицкий А.М., Янченко В.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Беларусь

В настоящей статье авторы методом проточной цитометрии определили количество моноцитов с рецепторами к интерферону-гамма (ИФН- γ) и количество туберкулинсвязывающих моноцитов, их фенотипы, а также концентрацию ИФН- γ в сыворотке крови (методом ИФА) у впервые выявленных взрослых пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких. Полученные результаты указывают на дефицит системы ИФН- γ у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких за счёт нарушения функциональной активности рецепторов к ИФН- γ на моноцитах. Установлено, что иммунологические нарушения более выражены у пациентов с диссеминированным туберкулёзом и у пациентов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулёза. Общее количество туберкулинсвязывающих моноцитов и туберкулинсвязывающих моноцитов различной степени экспрессии CD 14 у пациентов с туберкулезом легких достоверно выше, чем у здоровых лиц и не зависит от наличия лекарственной устойчивости микобактерий и клинической формы туберкулеза.

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

THE MEANING OF THE GAMMA-INTERFERON SYSTEM AND TUBERCULINES-BINDING MONOCYTES IN PATIENTS WITH COMMON FORMS OF PULMONARY TUBERCULOSIS

Pravda N.S., Seryogina V.A., Budritsky A.M., Yanchenko V.V.

EE "Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University", Vitebsk, Belarus

In this article, the authors determined the number of monocytes with interferon-gamma (IFN- γ) receptors and the number of tuberculin-binding monocytes, their phenotypes, as well as the serum concentration of IFN- γ (serum ELISA) in newly diagnosed adult patients with common forms of pulmonary tuberculosis. The results indicate a deficit of the IFN- γ system in patients with common forms of pulmonary tuberculosis due to a violation of the functional activity of IFN- γ receptors on monocytes. It was found that immunological disorders are more pronounced in patients with disseminated tuberculosis and in patients with multiple drug resistance (MDR) of mycobacterium tuberculosis. The total number of tuberculin-binding monocytes and tuberculin-binding monocytes of varying degrees of CD14 expression in patients with pulmonary tuberculosis is significantly higher than in healthy individuals, regardless of the drug resistance of mycobacteria and the clinical form of tuberculosis.

Key words: tuberculosis, monocytes with receptors for interferon-gamma, interferon-gamma, tuberculin-binding monocytes

Введение.

Важную роль в формировании адекватного иммунного ответа при туберкулезе играют антигенпрезентирующие клетки (АПК), представленные моноцитами, макрофагами и дендритными клетками с выраженной иммунорегуляторной активностью [1]. Дисфункции АПК обсуждаются в качестве одного из существенных механизмов нарушения антигенспецифического ответа. Существует большое количество исследований, в которых показано, что антигены микобактерий туберкулеза (МБТ) при инфицировании макрофагов и дендритных клеток способны изменять их функциональные свойства [2; 3; 4; 5]. Поэтому изучение туберкулинсвязывающей способности моноцитов (которые впоследствии генерируются в макрофаги) представляет большой научный и практический интерес.

Система интерферона, в частности интерферон-гамма (ИФН- γ), играет важную роль в патогенезе туберкулёза и включает в себя сам интерферон, гены интерферона, репрессоры, клеточные рецепторы, активируемые интерфероном ферментные системы [6]. ИФН- γ влияет практически на все клетки, участвующие в иммунном ответе. Многочисленность и разнообразие эффектов ИФН- γ связано с тем, что около 500 генов способны регулировать ИФН- γ [7]. Интерес для изучения патогенеза туберкулёза представляют следующие эффекты ИФН- γ : ингибирование роста клеток и контроль апоптоза [6, 8], влияние на представление антигена [9; 10], на развитие CD4⁺ Т-клеток [10, 11], активация макрофагов [10], влияние на гуморальный иммунитет [10]. Дефицит в системе ИФН- γ может быть обусловлен:

- снижением продукции ИФН- γ клетками. При данных нарушениях концентрация ИФН- γ в сыворотке снижается [12; 13];
- нарушением связывания ИФН- γ с рецептором возможно вследствие дефекта рецептора, что встречается крайне редко, либо в результате функциональных нарушений рецептора. При нарушении связывания рецептора с лигандом концентрация ИФН- γ в сыворотке повышается, но несмотря на это не происходит запуск цитокиновой сети [14; 15];
- нарушение передачи сигнала внутри клетки в результате естественных мутаций в генах сигнальных молекул встречается крайне редко [16].

Определение количества моноцитов, несущих рецепторы ИФН- γ , и их фенотипов в совокупности с определением концентрации ИФН- γ в сыворотке крови позволит оценить нарушения в системе ИФН- γ у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких.

Цель исследования.

Оценить нарушения в системе ИФН- γ и определить количество туберкулинсвязывающих моноцитов (ТСМ) в крови у пациентов с инфильтративным и диссеминированным туберкулезом лёгких с площадью поражения более 2-х сегментов.

Материал и методы исследования.

Для решения поставленных задач проведено иммунологическое обследование 51 пациента с распространёнными формами туберкулеза лёгких - основная группа (ОГ). Контрольную группу (КГ), для оценки уровня внутрилабораторной нормы иммунологических показателей, составили 20 здоровых человек. Критерии включения пациентов в исследование: наличие впервые выявленного туберкулеза лёгких (инфильтративный туберкулез, диссеминированный туберкулез); возраст от 18 до 70 лет; отсутствие ВИЧ-инфекции; площадь поражения легких более 2 сегментов. Критерии исключения пациентов из исследования: ВИЧ-инфицирование; наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний, вследствие которых ожидаемая продолжительность жизни пациента составляет менее 12 месяцев. В контрольную группу были включены условно здоровые лица, отвечающие следующим требованиям: возраст 18-70 лет; отсутствие туберкулеза и хронических заболеваний в анамнезе; отсутствие простудных заболеваний в течение последнего месяца. Пациенты ОГ и КГ статистически значимо не отличались по полу и возрасту ($p > 0,05$). У 43 пациентов установлен диагноз инфильтративного туберкулеза лёгких, у 8 – диссеминированный туберкулез лёгких. У 15 пациентов зарегистрирована МЛУ МБТ, 35 пациентов - без МЛУ МБТ, 1 пациент - без бактериовыделения.

Для выявления циркулирующих в крови моноцитов, несущих рецептор гамма-интерферона, и количества туберкулинсвязывающих моноцитов, а также их фенотипов использовали метод проточной цитометрии (аппарат Beckman Coulter FC 500). В качестве реактивов использовалась тест-система фирмы «Инвитроген» CD45CD14CD119 и моноклональные антитела 2-х компонентной тест-системы «Биоскан – М1», лот НИМ14 – 45.50. CD14 (R-PE), CD45 (PE-Cy 5.5) и туберкулин, конъюгированный с FITC. Проводилась оценка уровня флуоресценции моноцитов. Выделены туберкулинсвязывающие моноциты с меньшей экспрессией CD14 CD45⁺ (CD14⁺TUB⁺) и туберкулинсвязывающие моноциты с большей экспрессией CD14 CD45⁺ (CD14⁺⁺TUB⁺). Количественное определение ИФН- γ в сыворотке крови проводилось с использованием набора фирмы Вектор-Бест (Новосибирск, Россия) мето-

дом ИФА. Исследовалась цельная кровь пациентов до начала лечения утром натощак (в первые 3 дня после поступления пациента в стационар).

Анализ полученных результатов проведен при помощи программы Статистика 10.1. Так как в исследовании распределение полученных данных отлично от нормального полученные результаты в дальнейшем записаны в виде формулы Медиана (25%; 75%). Для оценки результатов статистической обработки данных научных исследований оценивали пороговое значение показателя вероятности нулевой гипотезы (p) с использованием критерия Манна–Уитни (распределение отлично от нормального). Корреляционную зависимость оценивали при помощи ранговой корреляции Спирмена (r). Результаты оценивались как статистически значимые при ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение.

Определено количество моноцитов, несущих рецепторы ИФН- γ , в крови у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких при поступлении и у здоровых доноров. Определено количество моноцитов, несущих рецепторы ИФН- γ (CD45CD14CD119), количество моноцитов с рецепторами с умеренной экспрессией CD14 и CD119 (CD45⁺CD14⁺CD119⁺), количество моноцитов с рецепторами с умеренной экспрессией CD14 и высокой экспрессией CD119 (CD45⁺CD14⁺CD119⁺⁺), количество моноцитов с рецепторами с высокой экспрессией CD14 и умеренной экспрессией CD119 (CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺), количество моноцитов с рецепторами с высокой экспрессией CD14 и высокой экспрессией CD119 (CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺⁺). Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика моноцитов, несущих рецепторы ИФН- γ , при поступлении у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких и у здоровых доноров.

Моноциты, несущие рецепторы ИФН- γ	ОГО, (n=51) Me (25%; 75%)	КГ, (n=20) Me (25%; 75%)
CD45CD14CD119 (в 1 мкл)	4,29 (0,91; 21,31)*	1,31 (0,24; 1,99)*
CD45 ⁺ CD14 ⁺ CD119 ⁺ (в 1 мкл)	4,29 (0,86; 17,3)*	0,87 (0,24; 1,90)*
CD45 ⁺ CD14 ⁺ CD119 ⁺⁺ (в 1 мкл)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
CD45 ⁺ CD14 ⁺⁺ CD119 ⁺ (в 1 мкл)	0 (0; 0)	0 (0; 0,18)
CD45 ⁺ CD14 ⁺⁺ CD119 ⁺⁺ (в 1 мкл)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

*Примечание - Статистически достоверные отличия * - $p < 0,05$.*

Установлено, что количество моноцитов, несущих рецепторы ИФН- γ (CD45⁺CD14⁺CD119), у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких достоверно большее (в 3,3 раза больше), по сравнению с данными, полученными в КГ, за счёт фенотипа моноцитов с рецепторами с умеренной экспрессией CD14 и с умеренной экспрессией CD119 (CD45⁺CD14⁺CD119⁺).

Определено общее количество ТСМ, количество ТСМ с меньшей экспрессией CD14 (CD45⁺CD14⁺TUB⁺), количество ТСМ с большей экспрессией CD14 (CD45⁺CD14⁺⁺TUB⁺) у пациентов с туберкулезом легких и у здоровых лиц. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Количество ТСМ различной степени экспрессии CD14 у пациентов с туберкулезом легких и у здоровых лиц (КГ)

	Общее количество ТСМ	Количество CD45 ⁺ CD14 ⁺⁺ TUB ⁺	Количество CD45 ⁺ CD14 ⁺ TUB ⁺
У пациентов с ТЛ	0,044 (0,006; 0,149) *	0,038 (0,003; 0,101) *	0,003 (0,0006; 0,012) *
КГ	0,001 (0,0004;0,002)	0,0004 (0,00004;0,001)	0,00005 (0,000007;0,00097)

Примечание - Статистически достоверные отличия от контрольной группы - $p < 0,05$.*

Общее количество туберкулинсвязывающих моноцитов (ТСМ) у пациентов с туберкулезом легких достоверно превысило (в 40 раз) количество ТСМ у здоровых лиц ($p < 0,005$). Выявлены также достоверные различия количества туберкулинсвязывающих моноцитов различной степени экспрессии CD 14 у пациентов с туберкулезом легких и здоровых лиц. Количество туберкулинсвязывающих моноцитов с меньшей экспрессией CD14 (CD45⁺CD14⁺TUB⁺) у пациентов с туберкулезом легких достоверно выше (в 56 раз) показателей здоровых лиц ($p < 0,05$). Количество туберкулинсвязывающих моноцитов с большей экспрессией CD14 (CD45⁺CD14⁺⁺TUB⁺) у пациентов с туберкулезом легких также достоверно выше (в 95 раз) показателей здоровых лиц ($p < 0,05$). Большее количество ТСМ у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких, на наш взгляд, может быть обусловлено усиленной стимуляцией антигенами МБТ, в сравнении со здоровыми лицами. Получен-

ные данные требуют дальнейшего изучения и, возможно, могут быть использованы в диагностике туберкулёза лёгких.

Определено количество моноцитов, несущих рецепторы ИФН- γ , при поступлении в зависимости от клинической формы туберкулёза. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Характеристика моноцитов, несущих рецепторы ИФН- γ при поступлении у пациентов с инфильтративным и диссеминированным туберкулёзом лёгких

Моноциты, несущие рецепторы ИФН- γ	Инфильтративный туберкулёз, (n=43) Me (25%; 75%)	Диссеминированный туберкулёз, (n=8) Me (25%; 75%)	Контрольная группа, (n=20) Me (25%; 75%)
CD45CD14CD119 в 1 мкл крови	4,29 (0,95; 21,31)*	7,47 (0,33; 22,09)*	1,31 (0,24; 1,99)
CD45 ⁺ CD14 ⁺ CD119 ⁺ в 1 мкл крови	4,29 (0,91; 21,31)*	4,09 (0,33; 12)*	0,87 (0,24; 1,90)
CD45 ⁺ CD14 ⁺ CD119 ⁺⁺ в 1 мкл крови	0 (0; 0)	0 (0; 0,44)	0 (0; 0)
CD45 ⁺ CD14 ⁺⁺ CD119 ⁺ в 1 мкл крови	0 (0; 0)	0 (0; 13,02)**	0 (0; 0,18)
CD45 ⁺ CD14 ⁺⁺ CD119 ⁺⁺ в 1 мкл крови	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

*Примечание - Статистически достоверные отличия, $p < 0,05$: * - от контрольной группы; ** - от контрольной группы и от пациентов с инфильтративным туберкулёзом*

Установлено, что у пациентов с диссеминированным туберкулёзом лёгких количество моноцитов с рецепторами с высокой экспрессией CD14 и умеренной экспрессией CD119 (CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺) статистически значимо больше, чем у пациентов с инфильтративным туберкулёзом лёгких ($p=0,045$). Наличие рецепторов CD14 является предрасполагающим фактором, способствующим проникновению МБТ в клетку, что объясняет появление большего количества моноцитов с данными рецепторами при увеличении площади поражения лёгких. Количество моноцитов, несущих рецепторы ИФН- γ (CD45CD14CD119), несколько выше у пациентов с диссеминированным туберкулёзом лёгких, чем у пациентов с инфильтративным туберкулёзом лёгких, однако эти данные статистически не достоверные. У пациентов с инфильтративным туберкулёзом лёгких статистически значимо (25% - 75%) встреча-

лись только моноциты с фенотипом CD45⁺CD14⁺CD119⁺, в отличие от пациентов с диссеминированным туберкулёзом лёгких, у которых были моноциты с фенотипами CD45⁺CD14⁺CD119⁺⁺ и CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺.

Определено количество туберкулинсвязывающих моноцитов в зависимости от клинической формы туберкулеза легких (таблица 4.)

Таблица 4

Количество ТСМ различной степени экспрессии CD14 у пациентов с инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких

Количество ТСМ×10 ⁹ /л	Инфильтративный туберкулёз (n=43) Me (25%; 75%)	Диссеминированный туберкулёз (n=8) Me (25%; 75%)	Контрольная группа (n=20) Me (25%; 75%)
Общее количество	0,046305 (0,00684; 0,01492) *	0,015881 (0,004607; 0,245376) *	0,0011 (0,0004;0,0019)
CD45 ⁺ CD14 ⁺⁺ TUB ⁺	0,039211(0,00446; 0,101624) *	0,015881 (0,004607; 0,245376) *	0,0011 (0,0004;0,0019)
CD45 ⁺ CD14 ⁺ TUB ⁺	0,002826(0,000674; 0,009919) *	0,003055 (0,000353; 0,07182) *	0,00042 (0,000042; 0,001345)

Примечание - Статистически достоверные отличия от контрольной группы - p<0,05.*

Количество туберкулинсвязывающих моноцитов у пациентов с инфильтративным и диссеминированным туберкулезом достоверно (p<0,05) превышает показатели контрольной группы. Также выявлены достоверные различия количества ТСМ с большей экспрессией у пациентов с инфильтративным (p=0,0001) и диссеминированным (p=0,02) туберкулезом легких по сравнению с пациентами контрольной группы. Достоверно выше оказалось также количество ТСМ с меньшей экспрессией у пациентов с инфильтративным (p=0,000018) и диссеминированным (p=0,02) туберкулезом легких по сравнению с пациентами контрольной группы. Однако между группами пациентов с инфильтративным и диссеминированным туберкулёзом лёгких достоверно значимых отличий количества ТСМ и их фенотипов выявлено не было.

Определено количество моноцитов, несущих рецепторы ИФН-γ, при поступлении в зависимости от фенотипа микобактерий туберкулёза у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких. Полученные данные представлены в таблице 5.

У пациентов с МЛУ-ТБ статистически значимо больше моноцитов с фенотипом CD45⁺CD14⁺CD119⁺⁺ по сравнению с пациентами, страдающими туберкулёзом без множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза ($p=0,015$), и отличается от данных, полученных у здоровых лиц ($p=0,037$). Наличие моноцитов с высокой экспрессией CD119⁺⁺ указывает на выраженную нехватку ИФН- γ в сыворотке крови пациентов с МЛУ-ТБ. У пациентов с МЛУ-ТБ количество моноцитов, несущих рецепторы ИФН- γ (CD45CD14CD119), достигает 61,38/мкл - 75%, что в 3,3 раз больше, чем у пациентов без МЛУ (75%=18,88/мкл). Количество моноцитов с фенотипом CD45⁺CD14⁺CD119⁺ при МЛУ-ТБ достигает 60,64/мкл крови (75%), что в 4,1 раз больше, чем при туберкулёзе без МЛУ (до 14,85/мкл крови) ($p>0,05$).

Таблица 5

Количество моноцитов с рецепторами ИФН- γ при поступлении у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких в зависимости от фенотипа микобактерий туберкулёза

Моноциты, несущие рецепторы ИФН- γ	Туберкулёз без МЛУ (n=36) Me (25%; 75%)	МЛУ-ТБ (n=15) Me (25%; 75%)	КГ (n=20) 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)
CD45 ⁺ CD14 ⁺ CD119 ⁺ (в 1 мкл)	3,99 (0,93; 14,85)*	4,29 (0,62; 60,64)*	0,87 (0,24; 1,90)
CD45 ⁺ CD14 ⁺ CD119 ⁺⁺ (в 1 мкл)	0 (0; 0)	0 (0; 1,07)**	0 (0; 0)
CD45 ⁺ CD14 ⁺⁺ CD119 ⁺ (в 1 мкл)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0,18)
CD45 ⁺ CD14 ⁺⁺ CD119 ⁺⁺ (в 1 мкл)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

*Примечание - Статистически достоверные отличия, $p<0,05$: * - от контрольной группы; ** - от контрольной группы и от пациентов с туберкулёзом без МЛУ МБТ*

Определена концентрация ИФН- γ в сыворотке крови пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких и у здоровых доноров. Концентрация ИФН- γ у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких составила 3,48 (0,83; 8,18) пг/мл, что в 8,9 раза больше ($p=0,0002$), чем у здоровых доноров - 0,39 (0; 1,09) пг/мл. Концентрация ИФН- γ

в сыворотке крови пациентов с инфильтративным туберкулёзом лёгких составила 3,48 (0,83; 8,18) пг/мл, у пациентов с диссеминированным туберкулёзом лёгких – 3,55 (0,67; 9,4) пг/мл. Концентрация ИФН- γ в сыворотке крови статистически достоверно не зависела от клинической формы процесса ($p=0,8$). У пациентов с туберкулёзом без МЛУ МБТ концентрация ИФН- γ в сыворотке крови составила 3,57 (0,9; 5,99) пг/мл, у пациентов с МЛУ–ТБ - 3,48 (0,38; 11,96) пг/мл, ($p=0,63$). У пациентов с МЛУ-ТБ концентрация ИФН- γ в сыворотке крови достигает более высоких значений (75%=11,96 пг/мл), чем у пациентов без МЛУ МБТ (75%=5,99 пг/мл).

У здоровых доноров имеет место прямая корреляционная сильная связь между концентрацией ИФН- γ в сыворотке крови и количеством моноцитов с фенотипом $CD45^+CD14^{++}CD119^+$ ($r=0,71$, $p<0,05$). У пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких, в отличие от здоровых доноров (прямая сильная связь), имела место обратная умеренная связь между количеством моноцитов с фенотипом $CD45^+CD14^{++}CD119^+$ и концентрацией ИФН- γ в сыворотке крови ($r=-0,335$, $p<0,05$), что указывает на нарушение функциональной активности рецептора ИФН- γ .

В основе работы практически любой системы в организме лежит взаимосвязь «рецептор-лиганд». В случае нарушения данной связи не происходит передача сигнала внутрь клетки, соответственно не запускается синтез необходимых для полноценной работы цитокинов. У пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких количество моноцитов, несущих рецепторы ИФН- γ ($CD45^+CD14^+CD119^+$), (4,29 (0,91; 21,31)/мкл) в 3,3 раза больше, чем у здоровых лиц (1,31 (0,24; 1,99)/мкл), ($p=0,025$), при этом концентрация ИФН- γ в сыворотке крови пациентов с распространёнными формами туберкулёза (3,48 (0,83; 8,18) пг/мл) в 8,9 раза больше, чем у здоровых доноров (0,39 (0; 1,09) пг/мл), ($p=0,0002$). Полученные данные могут указывать на несоответствие между концентрацией ИФН- γ в сыворотке крови и количеством моноцитов, несущих рецепторы ИФН- γ , что может быть обусловлено нарушением связывания лиганда и рецептора. Наличие высокоэкспрессирующих рецепторов ($CD45^+CD14^{++}CD119^+$, $CD45^+CD14^{++}CD119^{++}$, $CD45^+CD14^{++}CD119^{+++}$) при одновременно высокой концентрации ИФН- γ (3,48 (0,83; 8,18) пг/мл, что в 8,9 раза больше ($p=0,0002$), чем у здоровых доноров - 0,39 (0; 1,09) пг/мл) по нашему мнению указывает на то, что моноцит не может связать ИФН- γ вследствие нарушения функциональной активности рецептора, или его дефекта, соответственно не происходит запуск цитокиновой сети.

Определено количества ТСМ в зависимости от лекарственной чувствительности (ЛЧ) микобактерий туберкулеза. Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6

Количество ТСМ различной степени экспрессии CD14 в зависимости от наличия лекарственной чувствительности МБТ

Количество ТСМ×10 ⁹ /л	У пациентов с сохраненной ЛЧ МБТ Me (25%; 75%)	У пациентов с наличием МЛУ МБТ Me (25%; 75%)	КГ Me (25%; 75%)
Общее количество	0,04386 (0,00649; 0,01492) *	0,0144163 (0,004452; 0,29388) *	0,0011 (0,0004;0,0019)×10 ⁹ /л
CD45 ⁺ CD14 ⁺⁺ TUB ⁺	0,039211(0,004179; 0,125163) *	0,032409(0,003189; 0,101624) *	0,00042 (0,000042;0,001345)
CD45 ⁺ CD14 ⁺ TUB ⁺	0,00266(0,000625; 0,009624) *	0,003616 (0,000747; 0,012909) *	0,00005 (0,000007;0,00097)

Примечание - Статистически достоверные отличия от контрольной группы - p<0,05.*

При анализе количества ТСМ в зависимости от лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза было установлено, что у пациентов с сохраненной ЛЧ МБТ (p=0,000065) и с наличием МЛУ МБТ (p=0,001) общее количество ТСМ достоверно отличалось от здоровых лиц. Количество ТСМ с меньшей экспрессией CD14 у пациентов с сохраненной ЛЧ МБТ (p=0,000039) и с наличием МЛУ МБТ (p=0,01) также достоверно отличалась от здоровых лиц. Количество туберкулинсвязывающих моноцитов с большей экспрессией CD14 у пациентов с туберкулезом легких с наличием МЛУ МБТ (p=0,01) и с сохраненной лекарственной чувствительностью (p=0,000295) достоверно значительно превышало показатели у здоровых лиц. Общее количество ТСМ и их фенотипов не зависило от наличия лекарственной устойчивости микобактерий.

Выводы.

1. На основании проведенных нами исследований можно предположить, что у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких дефицит в системе гамма-интерферона связан с нарушением функциональной активности рецептора гамма-

интерферона. Дефицит в системе гамма-интерферона более выражен у пациентов с диссеминированным туберкулёзом лёгких, по сравнению с инфильтративным туберкулёзом лёгких.

2. Иммунологические нарушения в системе гамма-интерферона более выражены у пациентов с МЛЮ МБТ, по сравнению с лекарственно-чувствительным туберкулёзом.

3. Общее количество туберкулинсвязывающих моноцитов и туберкулинсвязывающих моноцитов различной степени экспрессии CD 14 у пациентов с туберкулезом легких достоверно выше, чем у здоровых лиц, не зависимо от наличия лекарственной устойчивости микобактерий и клинической формы туберкулеза.

Список литературы

1. Роль Т-лимфоцитов в патогенезе туберкулезной инфекции / Е. Г. Чурина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 3. – С. 3–7.
2. Srivastava, S. Beyond macrophages: the diversity of mononuclear cells in tuberculosis / S. Srivastava, J. D. Ernst, L. Desvignes // Immunol. Rev. – 2014 Nov. – Vol. 262, № 1. – P. 179–92.
3. Характеристика фенотипических и функциональных свойств антигенпрезентирующих клеток у больных туберкулезом легких / Ж. М. Распай [и др.] // Рос. иммунол. журн. – 2008. – Т. 2, № 2-3. – С. 258–259.
4. Pinto, L. M. Immunodiagnosis of tuberculosis: state of the art / L. M. Pinto, J. Grenier., S. G. Schumacher // Med. Princ. Pract. – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 4–13.
5. Pinto, L. M. Immunodiagnosis of tuberculosis: state of the art / L. M. Pinto, J. Grenier, S. G. Schumacher // Med. Princ. Pract. – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 4–13.
6. Ильинская, И.Ф. Актуальные вопросы рациональной интерферонотерапии при туберкулёзе / И.Ф. Ильинская // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. – № 3. – С. 18–22.
7. Ершов, Ф.И. Основные итоги изучения интерферона к 2011 году / Е.В. Подвербецкая, О.Я. Подвербецкий // Интерферон – 2011 : сб. науч. ст. МЗ и соц. развития РФ. – М., 2012. – С. 14–34.
8. How cells respond to interferons / G.R. Stark [et al.] // Annu Rev Biochem. – 1998. – Vol. 67. – P. 227–264.
9. York, I.A. Antigen processing and presentation by the class I major histocompatibility complex / I.A. York, K.L. Rock // Annu Rev Immunol. – 1996. – Vol. 14. – P. 369–396.

10. Пичугина, Л.В. Оценка основных звеньев системы интерферона-гамма у пациентов с инфекциями, вызываемыми внутриклеточными возбудителями : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / Л.В. Пичугина ; Ин-т иммунологии. – М., 2004. – 94 с.

11. Impairment of mycobacterial but not viral immunity by germline human STAT1 mutation / S. Dupuis [et al.] // *Science*. – 2001. – Vol. 293. – P. 300–303.

12. Интерферон-гамма профиль у пациентов с множественно-лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких / Н. С. Шпаковская [и др.] // Интегративный подход к проблемам туберкулёза и ВИЧ-инфекции : сб. материалов II Междунар науч.-практ конф., Гомель, 12–13 мая 2011 г. – Гомель, 2011. – С. 247–249

13. Dynamic changes in pro- and anti-inflammatory cytokine profiles and gamma interferon receptor signaling integrity correlate with tuberculosis disease activity and response to curative treatment [Electronic resource] / E. Sahiratmadja [et al.] // *Infect Immun*. – 2007 Feb. – Vol. 75, № 2. – P. 820–29. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145950>.

14. In a novel form of IFN- γ receptor 1 deficiency, cell surface receptor fail to bind IFN- γ / E. Jouanguy [et al.] // *Clin Invest*. – 2000. – Vol. 105. – P. 1429–36.

15. Modulation of gamma interferon receptor 1 by Mycobacterium tuberculosis: a potential immune response evasive mechanism [Electronic resource] / A. Singhal [et al.] // *Infect Immun*. – 2007 May. – Vol. 75, № 5. – P. 2500–10. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339358>.

16. Bach, E. A. The IFN- γ receptor: a paradigm for cytokine receptor signaling / E. A. Bach, M. Aguet, R. D. Schreiber // *Annu Rev Immunol*. – 1997. – Vol. 15. – P. 563–591.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Правада Наталия Сергеевна –кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фтизиопульмонологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», 210033, г. Витебск, Беларусь, пр-т Фрунзе д.75, e-mail provada@mail.ru

Серёгина Валентина Александровна - кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фтизиопульмонологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», 210033, г. Витебск, Беларусь, пр-т Фрунзе д.75, e-mail Valentina-seregina@mail.ru

Будрицкий Александр Михайлович - кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» 210033, г. Витебск, Беларусь, пр-т Фрунзе д.75, e-mail alexsandrbudr@rambler.ru

Янченко Владимир Вилияминович - кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», 210033, г. Витебск, Беларусь, пр-т Фрунзе д.75, e-mail rst_vitebsk@inbox.ru

Статья получена: 27.04.2018 г.

Принята к публикации: 15.05.2018 г.