

УДК 616. 24 - 0,02. 5 – 08

©Коллектив авторов

ХАРАКТЕР ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СВОЙСТВ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА И ТЕЧЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

***О.Т. Титаренко, М.Е. Дьякова*, Д.С. Эсмедляева, О.А. Маничева,
Н.П. Алексеева, М.З. Догондзе, Т.Л. Перова***

ФГБУ “СПб НИИ Фтизиопульмонологии” Минздравсоцразвития РФ,
194064 Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д.32; тел. 8-921-375-54-32;
факс: 297-16-26; эл. почта: marinadyakova@yandex.ru

Системный анализ течения воспалительного процесса у больных с впервые выявленным нелеченным инфильтративно-деструктивным туберкулёзом лёгких выполнен с позиций взаимодействия возбудителя и организма больного. Выявлена вариабельность уровней белков острой фазы (БОФ) воспаления, отражающих степень мобилизации неспецифических защитных систем организма, независящая от степени цитотоксичности микобактерий туберкулёза (МБТ). У 87,5% больных установлена зависимость эффективности трёхмесячной противотуберкулёзной химиотерапии от сочетания различных биологических свойств МБТ и исходных уровней БОФ. Больным с эффективностью терапии, неадекватной выраженности цитотоксичности МБТ свойственна её зависимость от уровня БОФ и чувствительности МБТ к противотуберкулёзным препаратам. По данным многофакторного анализа совокупности показателей, отражающих интенсивность воспалительного ответа, особенности течения процесса в лёгких и свойств МБТ, исход отношений хозяина-патоген определяется в первую очередь адекватностью реакций защитных сил организма.

Ключевые слова: туберкулёз лёгких, белки острой фазы, микобактерии туберкулёза, вирулентность.

ВВЕДЕНИЕ. Системное изучение туберкулезного процесса с позиций взаимодействия возбудителя и организма больного сохраняет свою актуальность как в связи с изменениями биологических свойств микобактерий туберкулёза (МБТ), так и с развитием представлений о различных звеньях патогенеза воспалительного процесса, в том числе о соотношениях в ходе его эволюции механизмов повреждения и защиты [1]. Значимость различных сочетаний биологических свойств МБТ для развития специфического процесса и его исходов до сих пор не получила должной оценки. В частности, в практической фтизиатрии вследствие методической сложности исследования не учитывается вирулентность МБТ, хотя к настоящему времени накоплена достаточная информация о её факторах и генетических детерминантах [2].

* - адресат для переписки

ХАРАКТЕР ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СВОЙСТВ ТУБЕРКУЛЕЗА

Степень вирулентности МБТ связывается с их цитотоксичностью, влияющей на характер течения туберкулезного процесса в лёгких, за счёт индукции апоптоза в иммунокомпетентных клетках [3, 4].

Хотя во фтизиатрической практике принято считать, что повышение уровней так называемых реактантов острой фазы воспаления (РОФ), представленных преимущественно белками (БОФ) и отражающих системный воспалительный ответ, позволяет судить при туберкулёзе лёгких о степени повреждения тканей и о динамике процесса на фоне химиотерапии, индивидуальная характеристика активности и тяжести последнего нередко оказывается сложной [5-9]. Это связывается как с различиями течения и исходов, присущих отдельным формам туберкулёзного поражения лёгких, так и с полифункциональностью большинства БОФ, подтверждаемой клинико-биохимическими сопоставлениями [10-12]. Актуально и то, что мобилизация БОФ, зависящая от возможностей адекватного ответа организма больного на интенсивность агрессии, допускает несовпадение изменений маркеров воспаления не только по выраженности, но и во времени [13, 14]. С этим связывают как существенную вариабельность значений БОФ при разных клинико-рентгенологических формах туберкулёза лёгких, так и необходимость учёта широкого круга клинических характеристик больных при условии комплексного аналитического подхода. Последнее предполагает анализ соотношений свойств МБТ с выраженностью индуцируемой ими сложной в силу её многокомпонентности реакции организма больного [15].

Цель настоящего исследования – изучение соотношений цитотоксичности МБТ с другими их биологическими свойствами и клинико-биохимическими характеристиками больных инфильтративно-деструктивным туберкулёзом (ИДТ) лёгких.

МЕТОДИКА. Обследовано 46 впервые выявленных нелеченных больных ИДТ лёгких (17 мужчин и 29 женщин) в возрасте 18-74 лет (медиана – 28), получено согласие больных на участие в исследовании. Во всех случаях было диагностировано бактериовыделение по росту МБТ на средах Левенштейна-Иенсена и Финна и в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT-460.

Бактериологические исследования включали оценку массивности бактериовыделения (МБВ) по числу колониеобразующих единиц, жизнеспособности МБТ по скорости и массивности роста культуры, цитотоксичности – на модели активации гибели макрофагов (цитотоксический тест) с использованием перевиваемой линии моноцитоподобных клеток человека THP-I [16, 17].

Материалы исследования анализировали с учетом исходно установленной цитотоксичности возбудителя и ретроспективно в зависимости от эффекта трёхмесячной химиотерапии, проводившейся с учётом чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам. При этом эффект терапии расценивался как значительное улучшение (гр. А) при абацилировании и ликвидации полостей распада и клинических признаков интоксикации и улучшение (гр. Б) при сохранении полостей распада на фоне абацилирования и уменьшения интоксикации. Для оценки остроты воспаления исследовали в сыворотке крови белки острой фазы – церулоплазмин (ЦП – методом Равина), гаптоглобин (ГП), С-реактивный белок (СРБ) и орозомукоид (АГП) с использованием наборов фирмы “Termo Fisher Scientific” (Финляндия), α_1 -протеазный ингибитор (α_1 -ПИ) и α_2 -макроглобулин (α_2 -МГ) с использованием синтетического субстрата трипсина N- α -бензоил-L аргининпаранитроанилида (“Sigma”, США).

Тяжесть и активность процесса оценивали по уровню неоптерина (Неоп), используя иммуноферментный набор “MP Biomedicals Germany GmbH” (Германия) при чувствительности метода выше 1,2 нмоль/л, активности аденозиндезаминазы (АДА) с использованием метода G. Giusti, эластазоподобной (ЭП) активности крови – методом L. Visser, E.R. Blout. Выраженность эндогенной интоксикации оценивали по уровню веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) – методом М.Я. Малаховой. Все использованные методы были приведены в нашей предыдущей работе [18].

Кислородзависимую бактерицидную активность циркулирующих фагоцитов оценивали, определяя в мононуклеарах (Мн) и нейтрофилах (Н) крови показатели окислительного метаболизма по тестам спонтанного и индуцированного зимозаном восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) с расчётом индекса стимуляции (Инд.ст.) – отношения результата стимулированного НСТ-теста (НСТинд.) к спонтанному (НСТсп.).

При статистическом анализе данных, представленных в виде средней величины \pm ошибки средней, использован пакет прикладных программ Statistica 6.0. Оценку значимости различий показателей проводили по непараметрическому U-критерию Вилкоксона-Манна-Уитни, проверка значимости результатов корреляционного анализа – по критерию Фишера. Для исследования структуры соотношений характеристик изучаемого явления в их совокупности и выделения наиболее значимых использован метод главных компонент.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Из 46 обследованных у 29 (63%) имело место массивное бактериовыделение, у 25 (57%) – высокая (2-3 ст.) жизнеспособность МБТ и у 25 (54%) – высокая (выраженная) и средняя степень цитотоксичности. Выделенные штаммы МБТ в 23 случаях (50%) были лекарственно чувствительными. Среди остальных (лекарственно устойчивых) трое были монорезистентными, двое – полирезистентными и 18 – с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). В 17 случаях (37%) распространённость процесса в лёгких ограничивалась 1-2 сегментами, у остальных 29 (63%) – 3-5 сегментами.

Тесная связь выявлена между МБВ и жизнеспособностью МБТ ($r=0,86$ при $p=0,10^{-6}$) и значимая, хотя и слабая, между МБВ, жизнеспособностью и цитотоксичностью МБТ ($r=0,32$; $p=0,04$ и $r=0,38$; $p=0,013$ соответственно). Не установлено связи между резистентностью МБТ к противотуберкулёзным препаратам и остальными их биологическими свойствами. Наряду с этим, для МБВ и жизнеспособности МБТ, но не их цитотоксичности, оказалась свойственна значимая связь с распространённостью поражения лёгких ($r=0,35$ при $p=0,022$, $r=0,41$ при $p=0,006$ соответственно).

С учётом выраженности цитотоксичности были сформированы две группы – с низкой цитотоксичностью (I гр., $n=21$) и с выраженной (II гр., $n=25$). Больных обеих групп отличало от референтной значимое повышение уровней СРБ, неоп., ВНСММ и активности АДА наряду со снижением уровня α_2 -МГ. У пациентов I гр. это сочеталось с достоверными изменениями уровня α_1 -ПИ, а во II гр. с увеличением уровней ГП, ЦП и фибриногена (таблица 1). Встречаемость патологически повышенных значений показателей в I и II гр. была сходной: для ГП – 39% и 61%, для ЦП – 35% и 41%, для АГП – 20% и 32%, для АДА – 50% и 58%, неоп. 47% и 50%, ВНСММ – 100% и 95%, Эл. – 25% и 31% и СРБ – 30% и 50%

ХАРАКТЕР ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СВОЙСТВ ТУБЕРКУЛЕЗА

соответственно (во всех случаях $p>0,05$). Существенным оказалось различие встречаемости повышенных уровней α_1 -ПИ: в 65% случаев в I гр. и 36,4% – во II гр. ($p=0,06$). Поскольку у последних в 9% случаев уровень α_1 -ПИ оказался ниже, то его среднее значение у больных II гр. было на 20% меньше, чем в I гр. Что касается уровня α_2 -МГ, степень уменьшения которого связывается с тяжестью процесса в лёгких [19], то его патологическое снижение наблюдалось с одинаковой частотой: в 71% и 59% случаев в I и II группах соответственно ($p>0,1$).

Таблица 1. Средние значения биохимических показателей в зависимости от степени цитотоксичности МБТ.

Показатели	I гр	II гр	Референтные значения
СРБ, мг/л	23,71±10,79 4,9-162,3	28,29± 3,02 4,2-150,7	<10
ГП, г/л	1,11±0,12 0,19-2,22	1,45 ±0,16* 0,37-3,6	1,02 ±0,06
АГП, г/л	1,05±0,09 0,48-1,76	1,18± 0,1 0,51-3,4	0,94 ±0,07
ЦП, г/л	0,39±0,03 0,23-0,63	0,41 ±0,015* 0,31-0,55	0,34 ±0,01
фибриноген, ммоль/л	3,70±0,45 2,0-6,6	4,49 ±0,44* 2,4-7,7	3,15 ±0,13
α_1 -ПИ, мкм/мл	2,34±0,08 1,69-3,04	1,94 ±0,14** 0,63-3,55	1,60 ±0,13
α_2 -МГобщ	1,77±0,07* 1,25-2,27	1,77 ±0,07* 1,41-3,3	2,55 ±0,13
АДА, ед/л	18,12±1,27* 11,5-28,6	18,11 ±1,27* 11,0-55,5	14,16 ±0,26
Неоптерин, нмоль/л	8,07±1,05* 3,95-22,9	7,23 ±0,49* 1,0-11,85	5,60 ±0,42
Эластаза, мЕ	166,10±12,0 86,9-282,5	193,83 ±21,72 87,9-652,0	161,34 ±5,20
НСТсп.н., ед.опт.пл./10 ⁶	116,22±10,95 76,8-201,5	135,78 ±11,81 53,0-307,0	114,84 ±7,26
НСТин.н., ед.опт.пл./10 ⁶	235,44±26,9 130,0-501,1	269,96 ±21,32* 112,3-471,0	206,39 ±12,36
Инд.ст.н.	2,12±0,19 1,23-3,48	2,10 ±0,16 1,03-3,9	1,78 ±0,057
НСТсп.м., ед.опт.пл./10 ⁶	133,01±19,53 67,0-283,8	158,73 ±14,61 67,9-270,5	153,98 ±11,05
НСТин.м., ед.опт.пл./10 ⁶	294,28 ±32,15 106,7-515,5	353,54 ±22,51* 155,4-577,0	270,96 ±14 27
Инд.ст.м.	2,49 ±0,30* 1,45-4,61	2,5 ±0,24* 1,12-4,97	1,86 ±0,13
ВНСММ, усл.ед.	23,84 ±1,78* 14,8-39,2	24,45 ±1,47* 9,2-33,2	10,84 ±0,53

Примечание: * - различия с референтными значениями; ** - различия между собой.

Сопоставление биологических свойств МБТ с изучавшимися характеристиками фагоцитирующих клеток выявило значимую связь только между МБВ и НСТ инд. мн ($r=0,33$, $p=0,04$). Независимо от выраженности цитотоксичности МБТ средние значения характеристик кислородозависимого метаболизма мононуклеаров и нейтрофилов были сходны в базальных условиях и при стимуляции зимозаном (табл. 1). При этом у больных II гр. вдвое чаще отмечены повышенные значения НСТ инд. мн (в 57% случаев против 25%, $p=0,05$) и только у них – более высокие, по сравнению с референтными, показатели индуцированного НСТ теста мононуклеаров и нейтрофилов.

Выявленная вариабельность уровней БОФ и показателей бактерицидной активности фагоцитирующих клеток свидетельствует о том, что цитотоксичность МБТ не является единственным фактором, определяющим интенсивность защитных реакций организма, индуцируемых возбудителем. Тем не менее, значимая связь цитотоксичности МБТ с эффективностью химиотерапии ($r=0,32$, $p=0,0028$) является основанием включения этого признака в анализ соотношений характеристик МБТ и воспалительного ответа организма.

Сформированные с учётом эффективности противотуберкулезной терапии группы А и Б включали 25 и 21 больного соответственно, сопоставимых по возрасту: в группе А – от 20 до 74 лет (медиана – 29 лет), в группе Б – от 18 до 45 лет (М-26 лет). Группы были сходными и по встречаемости свойств МБТ: массивного бактериовыделения (54% против 72%; $p=0,2$), высокой их жизнеспособности (48% и 62%; $p=0,3$), выраженной цитотоксичности (42% и 67% соответственно; $p=0,1$), по выделению чувствительных к лекарственным препаратам штаммов МБТ (56% и 43% случаев; $p=0,3$). При этом группы исходно различались по распространенности поражения лёгких (три и более сегментов в 46% случаев в группе А против 78% в группе Б; $p=0,04$), отражением чего является и тесная связь последней с эффективностью терапии ($r=0,342$; $p=0,027$). Общим для сопоставляемых групп оказались более высокие, по сравнению с референтными, значения уровней СРБ, α_1 -ПИ, неоп., ВНСММ (табл. 2). В группе Б это сочеталось и с более высокими уровнями ГП, ЦП, Ф и активности АДА, по которым больные групп А и Б значимо различались (“ p ” в пределах 0,0008-0,03). Подтверждается это и тесной связью эффективности терапии с исходными значениями: ГП ($r=0,42$, $p=0,007$); ЦП ($r=0,54$, $p=0,0002$); Ф ($r=0,44$, $p=0,023$) и активности АДА ($r=0,41$, $p=0,007$).

Сопоставляемым группам свойственны и явные различия корреляционных плеяд обсуждаемых биохимических показателей: из значимых парных корреляций совпадение обнаружено только для одной пары признаков: “цитотоксичность – ЭП активность”. Отрицательная связь между ними в группе А ($r=-0,4$, $p=0,05$) и положительная в группе Б ($r=0,72$, $p=0,007$ – свидетельство различной интенсивности протеолитических процессов у больных с разным эффектом терапии. Подтверждается это и отрицательной связью между уровнем α_1 -ПИ и степенью цитотоксичности МБТ ($r=-0,45$, $p=0,05$) у больных группы Б, отражающей недостаточность ингибиторного потенциала (степени его прироста) в случаях недостаточного эффекта терапии (улучшение).

При формировании групп по эффективности химиотерапии выявлено их сходство по средним значениям показателей бактерицидной функции обоих видов фагоцитирующих клеток. При этом в группе Б чаще регистрировались повышенные значения НСТ сп.н. (42% случаев против 11%; $p=0,038$) и более выраженный ответ клеток на стимуляции зимозаном (табл. 2). Больным сопоставляемых групп оказалась свойственна разнонаправленная связь

ХАРАКТЕР ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СВОЙСТВ ТУБЕРКУЛЕЗА

резервного потенциала клеток с отдельными свойствами МБТ: положительная связь между жизнеспособностью МБТ и Инд.ст.н. ($r=0,51$, $p=0,004$) в группе А и отрицательная между МБВ, жизнеспособностью МБТ и Инд.ст.н. ($r=-0,69$, $p=0,03$ и $r=-0,74$, $p=0,002$ соответственно) в группе Б. Такого рода соотношения могут расцениваться как отражение адекватной реакции нейтрофилов на инвазию МБТ в группе А и меньших их резервных возможностей у больных группы Б. Таким образом, больных с “улучшением” отличает как большая мобилизация бактерицидного потенциала клеток, так и увеличение уровней БОФ.

Таблица 2. Средние значения изучавшихся показателей с учётом эффекта трёхмесячной терапии.

Показатели	Гр.А	Гр.Б
СРБ, мг/л	23,44±7,6* (4,7-150,7)	36,8±10,98* (4,2-162,3)
ГП, г/л	1,0±0,08 (0,19-1,85)	1,7±0,16*,# (0,59-3,6)
АГП, г/л	1,02±0,07 (0,51-1,73)	1,29±0,14 (0,48-3,4)
ЦП, г/л	0,35±0,01 (0,23-0,49)	0,44±0,02*,# (0,33-0,63)
Фибриноген, ммоль/л	3,62±0,38 (2,0-7,7)	4,96±0,47* (2,44-7,7)
α_1 -ПИ, мкм/мл	2,01±0,1* (0,63-3,04)	2,25±0,13* (0,74-3,55)
α_2 -МГобщ., мкм/мл	1,91±0,1* (1,25-3,3)	1,9±0,07* (1,43-2,47)
АДА, ед/л	16,4±0,1 (11,0-28,6)	21,79±2,46*,# (7,8-55,5)
Неоптерин, нмоль/л	7,54±0,74* (3,0-22,9)	7,25±0,59* (1,0-11,85)
Эластаза, мЕ	173,3±9,85 (87,9-282,5)	186,54±24,93 (86,9-652,0)
ВНСММ, усл. ед.	24,24±1,54* (9,2-33,2)	24,18±1,67* (14,8-39,2)
НСТс.н. ед.опт.пл./10 ⁶	115,77±8,02 (53,0-188,0)	153,20±14,42* (77,0-307,0)
НСТи.н. ед.опт.пл./10 ⁶	252,0±19,07 (130,0-394,5)	302,87±32,05* (112,3-641,0)
Инд.ст.н	2,35±0,19* (1,03-3,9)	1,96±0,12 (1,28-3,1)
НСТс.мн. ед.опт.пл./10 ⁶	140,24±16,5 (67,0-283,8)	158,06±14,64 (67,9-262,5)
НСТи.мн. ед.опт.пл./10 ⁶	297,76±21,97 (106,7-461,8)	357,75±25,35* (155,4-577,0)
Инд ст.мн.	2,36±0,21* (1,32-4,56)	2,57±0,26*(0,069) (1,12-4,97)

Примечание: ^x - в скобках пределы колебаний показателей; *- значимые различия с референтными значениями; # - значимые различия между группами.

Поскольку при любой выраженности цитотоксичности МБТ возможны оба эффекта химиотерапии, не исключается, что они определяются вариантами сочетания отдельных биологических свойств МБТ [20]. Согласно нашим наблюдениям, в группе А “значительное улучшение” на фоне химиотерапии в 87,5% случаев сочеталось с низкой цитотоксичностью и жизнеспособностью МБТ, тогда как в группе Б эффект “улучшение” в 77% случаев наблюдался при сочетании выраженной цитотоксичности и высокой жизнеспособности МБТ. Такого рода зависимость эффективности терапии от указанных сочетаний свойств МБТ может рассматриваться как ожидаемая (адекватная), тогда как ситуации, при которых “значительное улучшение” имеет место при высоких значениях тех же характеристик МБТ, а эффект “улучшение” – при их низких значениях могут обозначаться как парадоксальные.

Анализ соотношений характеристик МБТ между собой и исходным уровнем РОФ в зависимости от эффективности химиотерапии выявил, что ожидаемому эффекту соответствует и тесная связь её с МБВ ($\chi^2=9,075$; $p=0,0107$), жизнеспособностью МБТ ($\chi^2=8,249$; $p=0,0162$), распространенностью поражения лёгких ($\chi^2=6,641$; $p=0,039$). У этих больных обнаруживается и значимая связь степени цитотоксичности как с резервным потенциалом моноцитов ($r=0,41$, $p=0,004$) и нейтрофилов ($r=0,40$, $p=0,005$), так и с уровнями ЦП ($r=0,48$, $p=0,007$), ГП ($r=0,66$, $p=0,0001$) и АГП ($r=0,36$, $p=0,05$).

В ситуациях, обозначенных как парадоксальные, не отмечено зависимости результатов терапии ни от МБВ ($\chi^2=0,343$; $p=0,558$), ни от жизнеспособности МБТ ($\chi^2=0,891$; $p=0,64$), ни от объёма поражения лёгких ($\chi^2=0,0097$; $p=0,921$), но выявлена тесная отрицательная связь степени цитотоксичности МБТ с чувствительностью к лекарственным препаратам. Это указывает на преобладание среди данной категории больных при низкой цитотоксичности МБТ случаев с их лекарственной устойчивостью (77%), а при выраженной цитотоксичности – с лекарственно чувствительными МБТ (80%). У этих больных обнаруживается и отрицательная зависимость между степенью цитотоксичности и уровнем α_1 -ПИ ($r=-0,58$, $p=0,002$) и активностью АДА ($r=-0,65$, $p=0,007$) при отсутствии связи с уровнями других БОФ.

Для объективизации высказанных положений о соотношениях характеристик МБТ, уровней РОФ, объёма поражения лёгких и вариантов эффективности химиотерапии был применен метод главных компонент. При этом в случаях “ожидаемого” терапевтического ответа обнаруживается, что структуру первого фактора (F1) определяют его тесные корреляции с признаками – МБВ (0,791), жизнеспособность МБТ (0,737), цитотоксичность (0,736), объём поражения лёгких (0,676) и уровни ЦП (0,656) и ГП (0,618) (в скобках приводятся коэффициенты корреляции (факторные нагрузки) признаков, сильно связанных с данным фактором). Такого рода структура F1 отражает значимую прямую связь характеристик МБТ – степени их повреждающего потенциала с возможностями защитного ответа организма.

Иной оказалась структура F1 у больных с “парадоксальным” ответом, которая зависела от выраженности цитотоксичности МБТ (0,79) при явной значимости чувствительности МБТ к противотуберкулёзным препаратам (-0,624), от уровней α_1 -ПИ (-0,832) и α_2 -МГ (0,504), отражающих, судя по знаку связи с F1, несостоятельность ответа ингибиторной системы. Выявленные соотношения позволяют считать, что при “парадоксальном” ответе при низкой цитотоксичности МБТ преобладание лекарственно устойчивые формы МБТ при повышенной продукции α_1 -ПИ и ЦП.

ХАРАКТЕР ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СВОЙСТВ ТУБЕРКУЛЕЗА

Различия реакций организма в обсуждаемых ситуациях отражают и особенности структуры F2, определяемой при адекватных цитотоксичности МБТ результатах химиотерапии уровнями АГП (-0,726), Неоп. (-0,687), А (0,579), и α_1 -ПИ (0,563), а при “парадоксальных” результатами – АГП (0,80) и ГП (0,638).

В целом результаты анализа методом главных компонент в совокупности характеристик впервые выявленных больных ИДТ лёгких свидетельствуют, что “значительному улучшению”, независимо от биологических свойств МБТ, соответствует, судя по нормальным исходным значениям БОФ, адекватная и достаточная защитная реакция организма на индуцированный МБТ воспалительный процесс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исследование реакций организма при ИДТ лёгких на внедрение МБТ с различной цитотоксичностью выявило независимо от её степени значительную вариабельность уровней БОФ воспаления, характеризующих мобилизацию неспецифических защитных систем. При этом отсутствует связь между степенью цитотоксичности МБТ и бактерицидной активностью циркулирующих фагоцитирующих клеток – моноцитов и нейтрофилов.

Согласно полученным данным, у больных с впервые выявленным нелеченным ИДТ легких результативность трёхмесячной интенсивной химиотерапии не зависела от отдельных биологических свойств МБТ. В то же время установлена прогностическая значимость их различных сочетаний, в том числе и с показателями реакции организма – уровнями РОФ. Так, в 87,5% случаев “значительному улучшению” (закрытию полостей распада и абациллированию) соответствует исходное сочетание низкой цитотоксичности, жизнеспособности МБТ и нормальных уровней БОФ, а “улучшению” (абациллированию без закрытия полостей распада) – сочетание высокой цитотоксичности и жизнеспособности МБТ с повышенными уровнями ГП, ЦП, АГП и активности АДА. Парадоксальные результаты химиотерапии – “значительное улучшение” в условиях высокой цитотоксичности и “улучшение” при низкой её степени не связаны с МБВ и жизнеспособностью МБТ, а определяются исходными уровнями БОФ – нормальными их значениям и в первом случае и повышенными во втором. Этим больным свойственна и зависимость эффекта химиотерапии от чувствительности МБТ к противотуберкулёзным препаратам. Результаты многофакторного анализа всех показателей, характеризующих интенсивность воспалительного ответа, направленность течения процесса и свойств МБТ, выявили, что исход отношений хозяин-патоген определяется в первую очередь уровнями РОФ, т.е. адекватностью реакций защитных сил организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ерохин В.В.* (2009) Туберкулёз и бол. легких, №11, 3-8.
2. *Smith I.* (2003) Clinical microbiology reviews, July, 463-496.
3. *Барнаулов А.О.* (2010) Клиническое значение и эффективность лечения туберкулеза легких в зависимости от степени цитотоксичности возбудителя: Автореф. дис. канд. мед. наук, СПб.
4. *Adolfo R.V., Campos-Pena V., Aguilar-Leon D. et.al.* (2006) Eur. J. Immunol., **36**, 345-353.
5. *Turgu F.T., Akbulu F.H., Deveci E., Kacar C.* (2006) Tohoku J. Exp. Med., **209**, 321-328.

6. *Almeda M.L., Barbieri M.A., Gurdal R.Q. et al.* (2009) Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, **103**, 575-580.
7. *Okutan O., Kartaloglu Z., Kunter E., Apaydin M.* (2006) Annals Sandi Med., **26**(5), 406-407.
8. Титаренко О.Т., Дьякова М.Е., Перова Т.Л., Ряснянская Т.Б. (2002) Пробл. туб. и бол. лёгких, №3, 43-45.
9. Абдуллаев Р.Ю., Еришова Н.Г., Каминская Г.О., Губкина М.Ф., Овсянкина Е.С. (2008) Пробл. туб.и бол. лёгких, №1, 11-16.
10. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Мартынова Е.В.и др. (2009) Пробл. туб. и бол. лёгких, №11, 40-48.
11. *Hochepted T., Berger F., Baumann N., Libert C.* (2003) Cytokine Growth Factor Rev., **14**(1), 25-34.
12. *Quaye J.K.* (2008) Transactions of the Royal Society of tropical Medicine and Hygiene, **102**, 735-742
13. Ким Л.Б., Калмыкова Е.Ю. (2006) Клин. лаб. диагн., №5, 13-19.
14. *Cecilian F., Giordano A., Spagnolo V.* (2002) Protein Pept.Lett, **9**(3), 221-223.
15. Елькин А.В., Титаренко О.Т., Эсмедляева Д.С., Дьякова М.Е. и др. (2009) Пробл. туб. и бол. лёгких, №5, 31-34.
16. Маничева О.А., Нарвская О.В., Мокроусов И.В. и др. (2011) Инфекция и иммунитет, **1**(4), 341-348.
17. *Castro-Garza J., Barrios-Garcia H., Cruz-Vega D., Said-Fernandez S., Carranza-Rosales P., Molina-Torres C., Vera-Cabrera L.* (2007) J. Medical Microbiol., **56**, 733-737.
18. Титаренко О.Т., Дьякова М.Е., Эсмедляева Д.С., Павлова М.В., Елькин А.В., Алексеева Н.П., Бондаренко Б.Б. (2012) Биомед. химия, **58**, 467-474.
19. Эсмедляева Д.С., Титаренко О.Т., Скворцова Л.А. и др. (2004) Пробл. туб. и бол. лёгких, №1, 40-43.
20. Вишневский Б.И., Нарвская О.В., Васильева С.Н. и др. (2002) Пробл. туб.и бол. лёгких, №2, 33-36.

Поступила: 29. 03. 2012.

THE DEPENDENCE OF THE INFLAMMATORY REACTION ON THE PROPERTIES
OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS AND THE COURSE
OF SPECIFIC PULMONARY PROCESS

*O.T. Titarenko, M.E. Dyakova, D.S. Esmedlyaeva, O.A. Manicheva, N.P. Alekseeva,
M.Z. Dogonadze, T.L. Perova*

Research Institute of Phtysiopulmonology, ul. Polytechnicheskaya, 32, St. Petersburg, 194064
Russia; tel.: +7-(812) -297-86-31; fax: +7 (812) 297-16-26; e-mail: spbniif_all@mail.ru.

The systemic analysis of the inflammatory process in untreated patients with newly diagnosed infiltrative-destructive tuberculosis has been performed in the context of host mycobacterium interaction. Variability of acute phase proteins (APP) reflecting mobilization of nonspecific protective systems of the body did not depend on cytotoxicity of *Mycobacterium tuberculosis* (MBT). In 87.5% of patients the dependence between effectiveness of antitubercular chemotherapy (for three months) and combination of MBT characteristics and initial APP levels was found. Patients with effectiveness of therapy, which was inadequate to MBT cytotoxicity, were characterized by its dependence on the APP level and MBT sensitivity to antitubercular agents. Results of multifactorial analysis of parameters reflecting intensity of the inflammatory response, pathological process in the lungs, and characteristics of MBT suggest that the overall result of the host-pathogen interactions primarily depend on adequateness of protective systems of the body

Key words: pulmonary tuberculosis, acute phase proteins, *Mycobacterium tuberculosis*, virulence.