*Резюме*

В основе   многих иммунопатологических процессов при туберкулезе лежат нарушения программируемой клеточной гибели. Особый интерес представляет взаимосвязь активности апоптоза с выраженностью иммунного ответа у больных фиброзно-кавернозным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких при различной распространенности процесса. В работе проанализированы показатели апоптоза, пролиферативной активности лимфоцитов, продукции цитокинов и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных с одно- и двусторонним фиброзно-кавернозным лекарственно устойчивым туберкулезом легких. Показано, что активность апоптоза у обследованных больных тесно коррелирует с распространенностью процесса. Выраженность раннего и позднего апоптоза и, как следствие, количества живых клеток отражает степень прогрессирования деструктивного процесса в легких при фиброзно-кавернозном туберкулезе. Установлена возможность прогнозирования распространенности деструктивных изменений в лёгких на основе выраженности маркеров апоптоза. Клинически значимыми оказались показатели активности раннего апоптоза Т-лимфоцитов, превышающие норму на 25% и выше. Выявлена отчетливая взаимосвязь показателей иммунного ответа с уровнем апоптоза. При этом показана неоднозначность в изменении ряда иммунологических параметров при усилении апоптозалимфоцитов, сопряженная с выраженностью деструктивных изменений. Повышение апоптотической гибели клеток у всех больных фиброзно-кавернозным туберкулезом, независимо от распространенности процесса, ассоциировалось с угнетением антигенспецифического пролиферативного ответа, снижением уровня CD25+ - лимфоцитов, повышением числа В-клеток наряду со снижением продукции IFN-γ, IL-8, и повышением IL-2 в ответ на PPD. При односторонней деструкции увеличение активности апоптоза сопровождалось снижением количества CD95+ -клеток, уменьшением продукции TNFα; при двусторонней деструкции, напротив, отличалось высоким содержанием CD95+ -лимфоцитов, увеличением выработки TNFα и IL-10. Показателем крайне неблагоприятного течения процесса является сочетание высокого уровня апоптоза и низкого антиген специфического ответа с низкой экспрессией СD25+-клеток, повышенным числом СD19+- и СD95+- лимфоцитов, снижением продукции IFN-γ, IL-8 и увеличением выработки IL-2, TNF-α, IL-10. Установленные в работе закономерности свидетельствуют, что комплексный учет показателей апоптоза совместно с иммунологическими параметрами обладает более высокой информативностью при оценке состояния иммунокомпетентных клеток, характера процесса и тенденций его развития. Выявление особенностей программируемой гибели лимфоцитов в совокупности с параметрами иммунитета позволит оценить роль апоптоза в каждом отдельном случае и прогнозировать течение процесса, с последующим обоснованием целесообразности назначения иммунотерапии.

Abstract

At the heart of many immunopathological processes in tuberculosis are violations of programmed cell death. Of particular interest is the relationship between the activity of apoptosis with the severity of the immune response in patients with fibrous-cavernous drug-resistant pulmonary tuberculosis at different prevalence of the process. The paper analysed the apoptosis, proliferative activity of lymphocytes, cytokine’s production and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in patients with single- and bilateral fibrous-cavernous drug-resistant pulmonary tuberculosis. It was shown that the activity of apoptosis of the examined patients is closely correlated with the prevalence of the process. The severity of early and late apoptosis and, as a consequence, the number of live cells reflected the degree of progression of the destructive process in the lungs with fibrous-cavernous tuberculosis. The possibility of predicting the prevalence of destructive changes in the lungs based on the severity of apoptosis markers was is established. Index of activity of early apoptosis of T-lymphocytes, exceeding the norm by 25% and above were clinically significant. A clear relationship between the immune response and the level of apoptosis was revealed. The ambiguity in the change of a number of immunological parameters with increasing apoptosis associated with the severity of destructive changes was shown. The increase in apoptotic cell death in all patients with fibrous-cavernous tuberculosis, regardless of the prevalence of the process, was associated with inhibition of antigen-specific proliferative response, decrease in CD25+ - lymphocytes, increase in the number of B-cells along with a decrease in the production of IFN-α, IL-8, and an increase in IL-2 in response to PPD. With unilateral destruction, the increase in apoptosis activity was accompanied by a decrease in the number of CD95+ cells and a decrease in TNF-α production; in bilateral destruction, on the contrary, it was characterized by a high content of CD95+ -lymphocytes, an increase in the production of TNF-α and IL-10. An indicator of the extremely unfavorable course of the process is a combination of high levels of apoptosis and low antigen-specific response with low expression of CD25+-cells, increased number of CD19+- and CD95+- lymphocytes, decreased production of IFN-γ, IL-8 and increased production of IL-2, TNF-α, IL-10. The regularities established in the work indicate that the complex accounting of apoptosis indicators together with immunological parameters has a higher informative value in assessing the state of immunocompetent cells, the nature of the process and trends in its development. Identification of the features of programmed lymphocyte death in conjunction with the parameters of immunity will assess the role of apoptosis in each case and predict the course of the process, followed by justification for the appointment of immunotherapy.