

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ АЛЬВЕОЛЯРНЫХ
МАКРОФАГОВ ПРИ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЕЗА
ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ**
УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Изучены особенности клеточного состава промывной жидкости резецированных легких и функциональное состояние альвеолярных макрофагов при прогрессирующих формах туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью. Установлены количественные и качественные различия в клеточных реакциях в зависимости от степени активности воспаления. Отмечено снижение поглотительного потенциала альвеолярных макрофагов, уменьшение синтеза бактерицидных радикалов кислорода и стойкое снижение резервных возможностей фагоцитов.

Ключевые слова: *прогрессирующий туберкулез легких, множественная лекарственная устойчивость, альвеолярные макрофаги, клеточные реакции, функциональное состояние.*

A.S. Dubrovsky

**THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF ALVEOLAR MACROPHAGES IN
PROGRESSIVE PULMONARY TUBERCULOSIS WITH MULTIDRUG RESISTANCE**

The features of the cellular composition of the resected lung lavage fluid and functional status of alveolar macrophages in progressive forms of pulmonary tuberculosis with multidrug resistance were studied. The quantitative and qualitative differences in cellular responses, depending on the degree of activity of inflammation were established. The decreased absorptive capacity of alveolar macrophages, decrease the synthesis of bactericidal oxygen radicals and persistent reduction in reserve capacity of phagocytes were revealed.

Key words: *progressive pulmonary tuberculosis, multidrug resistance, alveolar macrophages, cellular responses, and functional condition.*

В современных условиях формирование лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза является одной из главных причин недостаточной эффективности проводимого лечения, что лежит в основе рецидивов, обострений и развития прогрессирующих форм туберкулеза легких. Наиболее низкая эффективность лечения отмечается при множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя. В условиях современной химиотерапии возрастает актуальность исследования репаративных и компенсаторно-приспособительных реакций, способствующих излечению и возвращению организма в состояние структурного гомеостаза [1, 2, 3, 4].

Известно, что микробный агент в очаге поражения и за его пределами является пусковым механизмом развития общих поражений. В дальнейшем они поддерживаются продуктами клеточных и гуморальных факторов, которые в обычных условиях призваны играть защитную роль. Течение воспалительного процесса в легких зависит от состояния клеточных механизмов местной защиты. В связи с широким внедрением во фтизиопульмонологию исследований промывной жидкости резецированных легких появилась возможность более объективной оценки состояния очага воспаления и местных защитных факторов.

Цель работы – изучение особенностей состава промывной жидкости легких и функционального состояния альвеолярных макрофагов при прогрессирующих формах туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью.

Материал и методы

Исследовали промывную жидкость легких (ПЖЛ), полученную по методике J. Hobson с соавт. (1986) в нашей модификации из 67 резецированных легких.

Производили подсчет общего количества клеток в 1 мл ПЖЛ, определение жизнеспособности альвеолярных макрофагов (АМ) методом прижизненного окрашивания трипановым синим, дифференцированный подсчет клеточных элементов в мазках, окрашенных по методу Романовского-Гимзы и количественное цитобактериологическое исследование в мазках, окрашенных по методу Грама, с учетом абсолютного числа микроорганизмов на 100 клеток ПЖЛ и относительного количества клеток различных популяций, содержащих микроорганизмы, а также с учетом локализации бактерий в мазке: внеклеточной в виде свободных колоний или внутриклеточной. Функциональное состояние АМ, выделенных из ПЖЛ, оценивали путем определения поглотительной способности макрофагов, а также при помощи теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-теста). Для определения поглотительной способности АМ учитывали фагоцитарный показатель (ФП - процент фагоцитирующих клеток из числа сосчитанных макрофагов) и фагоцитарное число (ФЧ - среднее число частиц, поглощенное одним активным макрофагом) в тестах с суспензией стафилококка. Для характеристики кислородзависимого метаболизма и бактерицидности макрофагов использовали НСТ-тест, основанный на восстановлении поглощенного фагоцитом растворимого красителя нитросинего тетразолия в нерастворимый диформаза. Из взвеси исследуемой лаважной жидкости и раствора нитросинего тетразолия готовили мазки, в которых после окрашивания по методу Романовского подсчитывали процент макрофагов, содержащих фиолетовые отложения диформаза. Наряду с базовыми уровнями оценивались индуцированный НСТ-тест после инкубации с зимозаном и стимулированный фагоцитарный показатель после инкубации с продигозаном для выявления резервных функциональных возможностей АМ.

Результаты и обсуждение

Каждая клиническая форма туберкулеза имеет различный клеточный состав ПЖЛ, что связано с особенностями течения туберкулеза и наличием сопутствующих патологических процессов. При цитологическом изучении материала ПЖЛ у пациентов с туберкулезом нами установлены количественные и качественные различия в клеточных реакциях в зависимости от степени активности воспаления. Пациентам с морфологической картиной активного туберкулеза с прогрессированием была присуща лимфоцитарно-нейтрофильная реакция (лимфоцитов >12%, нейтрофилов >2%) с преобладанием пула лимфоцитарных клеток и резким снижением числа альвеолярных макрофагов. Лимфоцитарно-нейтрофильная реакция наблюда-

лась у 66,6% пациентов с прогрессирующим туберкулезом легких с МЛУ, при этом отмечалось ухудшение течения заболевания.

Развитие и нарастание деструктивных процессов в легких оказывало достоверное влияние на клеточные реакции ПЖЛ за счет увеличения частоты нейтрофильной реакции (нейтрофилов >2%, лимфоцитов <12%). Большинство клинических признаков, свидетельствующих о прогрессирующем течении туберкулеза (деструкция, бактериовыделение, интоксикация) или сочетании туберкулеза с неспецифическим воспалением в бронхогенном дереве, нашли свое отражение в увеличении нейтрофильной реакции у 33,4% пациентов. Так, например, количество нейтрофилов в ПЖЛ при наличии бактериовыделения составило 21,6%, в то время как при отсутствии бактериовыделения - 9,1%.

Наличие лимфоцитарной реакции у пациентов с туберкулезом легких в фазе стабилизации (лимфоцитов >12%, нейтрофилов <2%) явилось прогностически благоприятным признаком за счет хорошо выраженных процессов репарации. У пациентов с повышенным содержанием лимфоцитов в ПЖЛ получен лучший эффект противотуберкулезной терапии: значительно чаще и в меньшие сроки достигалась закрытие каверн, менее выражены были остаточные изменения в легочной ткани.

Выявлены значительные нарушения функциональной способности фагоцитирующих клеток у пациентов с прогрессирующим туберкулезом легких с МЛУ. Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что поглотительная способность АМ из очагов остро и затихающего туберкулезного воспаления была различной. Наиболее снижен поглотительный потенциал АМ на высоте прогрессирующего туберкулеза с МЛУ, при котором показатели фагоцитарной активности были существенно ниже потенциала таковых при стабилизации (соответственно 16,75 и 21,2%; $p > 0,05$).

Выявлены особенности кислородзависимой бактерицидности АМ при туберкулезном воспалении. При разных степенях активности туберкулеза она была различной. По мере усиления активности туберкулеза отмечалось снижение синтеза бактерицидных радикалов кислорода АМ, при потере активности воспаления наблюдалось некоторое повышение кислородзависимой бактерицидности, что, по-видимому, было связано с функциональным напряжением макрофагального звена местной защиты, но она оставалась ниже, чем при неактивном процессе (соответственно 18,2 и 25,75%; $p < 0,05$).

Более низкие показатели ФП и НСТ-теста после стимуляции функциональных возможностей АМ зимозаном и продигозаном, наблюдаемые при активном туберкулезном воспалении в отличие от неактивного, свидетельствовали о стойком снижении резервных возможностей фагоцитов.

Неполноценность функционального потенциала АМ в очаге туберкулезного воспаления сочеталась с усиленным заселением воздухоносных путей неспецифической микрофлорой при снижении способности клеток фагоцитировать микроорганизмы, о чем свидетельствует увеличение в периферических отделах бронхиального дерева доли свободных колоний микроорганизмов на 100 клеток ПЖЛ (50,8) на фоне снижения абсолютного количества внутриклеточно расположенных микроорганизмов (13,0).

Выводы

1. У 66,6% пациентов с прогрессирующим туберкулезом легких с МЛУ при цитологическом изучении ПЖЛ отмечалась лимфоцитарно-нейтрофильная реакция с преобладанием пула лимфоцитарных клеток и резким снижением числа альвеолярных макрофагов. Прогрессирование туберкулеза нашло свое отражение в увеличении нейтрофильной реакции (33,4%).
2. При прогрессирующем туберкулезе легких с МЛУ снижен поглотительный потенциал альвеолярных макрофагов, отмечается уменьшение синтеза бактерицидных радикалов кислорода альвеолярными макрофагами и стойкое снижение резервных возможностей фагоцитов.
3. Неполноценность функционального потенциала альвеолярных макрофагов в очаге туберкулезного воспаления сочетается с усиленным заселением воздухоносных путей неспецифической микрофлорой.

Оригинальные научные публикации

Литература

1. Ариэль, Б.М. и др. К вопросу об иммунопатогенезе первичной туберкулезной пневмонии. 13-й Нац. конгр. по болезням органов дыхания: сб. резюме, Санкт-Петербург, 2003, 264, № XLVIII.7.

2. Ерохин, В.В. Клеточная и субклеточная морфология репаративных процессов при туберкулезе легких. Проблемы туберкулеза, 1996, 6, 10–14.

3. Тимохина, Н.И. Состояние популяций эффекторов клеточного иммунитета легких при воздействии ионизирующих излучения: автореф. дис., Минск, 2003, 21 с.

4. Condos, R. et all. Local immune responses correlate with presentation and out-come in tuberculosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, 157, 729–735.

Поступила 4.02.2013 г.