

УДК 616.24-002.5-073.75-078.33

DOI 10.17816/pmj35211-18

ОСОБЕННОСТИ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПРИ ПОЛИМОРФИЗМЕ ГЕНА HLA-DRB1 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ

Н.А. Степанова^{1,2}, Б.И. Кантемирова^{1,2}, Х.М. Галимзянов¹*¹*Астраханский государственный медицинский университет,*²*Научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии,
г. Астрахань, Россия*

PECULIARITIES OF ROENTGENOLOGICAL PICTURE OF PULMONARY TUBERCULOSIS UPON HLA-DRB1 GENE POLYMORPHISM DEPENDING ON PRO-AND-ANTIINFLAMMATORY CYTOKINES CONCENTRATION

N.A. Stepanova^{1,2}, B.I. Kantemirova^{1,2}, Kh.M. Galimzyanov¹*¹*Astrakhan State Medical University,*²*Research Institute of Regional Infectious Pathology, Astrakhan, Russian Federation*

Цель. Изучение особенностей рентгенологической картины туберкулеза легких пациентов с полиморфными аллелями HLA-DRB1 в генотипе в ассоциациях с концентрацией про- и противовоспалительных цитокинов.

Материалы и методы. Проведено комплексное клиничко-иммуно-генетическое обследование 64 пациентов с туберкулезом легких в возрасте от 18 до 52 лет. Определение полиморфизма гена HLA – DRB1 осуществляли методом полимеразной цепной реакции, предварительно выделив ДНК из образцов крови. Концентрацию цитокинов определяли в периферической крови до начала специфического лечения, используя наборы реагентов фирмы ЗАО «Вектор-Бест», Россия.

Результаты. У пациентов с клиническими формами туберкулеза легких преобладал инфильтративный – 40 (62,5 %). Бактериовыделение установлено в 89,5 % случаев. Рентгенологическая картина туберкулеза легких у пациентов с *04, *13, *14, *16 аллелями HLA-DRB1 характеризовалась как распространенное поражение легочной ткани с деструктивными изменениями, концентрация ИЛ-1β, ФНО-α, превышала нормальные значения более чем в 3 раза ($r = 0,88$; $p = 0,040$), ИЛ-2, ИЛ-10, γ-ИНФ – была ниже нормальных значений более чем в 4–5 раз ($r = 0,75$; $p = 0,003$).

© Степанова Н.А., Кантемирова Б.И., Галимзянов Х.М., 2018

тел. +7 (8512) 38 50 66

e-mail: stepaniida@ya.ru

[Степанова Н.А. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник; Кантемирова Б.И. – доктор медицинских наук, директор; Галимзянов Х.М. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, ректор].

Выводы. Проведя изучение полиморфизма генов системы HLA-DRB1 и концентрации про- и противовоспалительных цитокинов у больных туберкулезом органов дыхания, нами установлено, что больные с *04, *13, *14, *16 аллелями HLA-DRB1 чаще остальных имели распространенное поражение легочной ткани, в большинстве случаев с ее распадом, а также дисбаланс цитокинового равновесия в сторону глубокого угнетения иммунитета.

Ключевые слова. Цитокины, туберкулез легких, HLA-DRB1.

Aim. To study the peculiar features of roentgenological picture of pulmonary tuberculosis in patients with polymorphous HLA-DRB1 alleles in the genotype in associations with pro-and-antiinflammatory cytokines concentration.

Materials and methods. The complex clinicoimmunogenetic examination of 64 patients with pulmonary tuberculosis was carried out. The patients' age ranged 18 to 52 years. The gene HLA-DRB1 polymorphism was determined using the method of polymerase chain reaction with DNA, previously extracted from blood samples. Cytokine concentration was determined in the peripheral blood before specific treatment, using the assay kits of "Vector-BEST Company" (Russia).

Results. The prevailing clinical form of pulmonary tuberculosis among patients was infiltrative one – 40 (62.5). Bacterioexcretion was stated in 89.5 % of cases. Roentgenological picture of pulmonary tuberculosis in patients with HLA-DRB1 *04, *13, *14, *16 alleles was characterized as disseminated injury of lung tissue with destructive changes, the concentration of IL-1 β , TNF- α exceeded the standard values by more than 3 times ($r = 0.88$; $p = 0.040$), IL-2, IL-10, g-INF was lower than standard values by more than 4–5 times ($r = 0.75$; $p = 0.003$).

Conclusions. When studying HLA-DRB1 gene polymorphism and pro-and-antiinflammatory cytokines concentrations in patients with pulmonary tuberculosis, it was established that patients with HLA-DRB1 *01, *07, *08, *10, *15 alleles more often, compared to the others, had disseminated injury of lung tissue, in most cases with its destruction as well as dysbalanced cytokine balance in the direction of deep immunosuppression.

Key words. Cytokines, pulmonary tuberculosis, HLA-DRB1.

ВВЕДЕНИЕ

В России ведется большая работа по изучению значимости HLA-системы при заболевании туберкулезом в разных этнических группах [3, 5]. Наибольшее значение при этом имеет определение антигенов локуса HLA-DR, поскольку в этом локусе располагаются гены иммунного ответа (в ч. DRB1). В электронной базе данных HUGO Net содержится информация более чем о 300 генах, исследованных на предмет ассоциаций с туберкулезом, его клинико-рентгенологическими особенностями [9]. Эффективность фагоцитоза при туберкулезе зависит от многих факторов – возраста, пола, различных индивидуальных факторов риска, наследственной резистентности или, наоборот, предрасположенности к туберкулезу. Повышенные

концентрации интерлейкинов 1 (IL-1), 2, γ -интерферонов потенцируют воспалительную реакцию, повышают сосудистую проницаемость [6]. *M. Tuberculosis* стимулирует продукцию мононуклеарными фагоцитами интерлейкина- β , фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-6 [10]. Многостороннее действие TNF- α , INF- γ , IL-1 β , IL-4, IL-10, IL-12, IL-18 обуславливает развитие иммунных реакций [4, 7, 8]. При различных клинических формах туберкулеза характерно сочетание высокого уровня продукции IL-1 β и IL-8, как при инфильтративном туберкулезе, при фиброзно-кавернозном отмечается интенсивная выработка IL-2, максимально высокие концентрации TNF- α установлены при диссеминированном туберкулезе легких, максимально низкие концентрации TNF- α , IL-1 β и IL-2 – при казеозной пневмонии [1, 2].

Цель – изучить особенности рентгенологической картины туберкулеза органов дыхания у пациентов с полиморфными вариантами гена HLA-DRB1 в зависимости от концентрации про- и противовоспалительных цитокинов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В условиях стационара № 1 ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» г. Астрахани выполнено комплексное клинико-иммуногенетическое обследование 64 пациентов с туберкулезом органов дыхания. Мужчин 43 (67,2 %), женщин 21 (32,8 %). Возраст – от 18 до 58 лет. Жителей города Астрахани было 29 (45,3 %), сельских районов области – 35 (54,7 %). Выявлено по обращаемости 38 (59,4 %) пациентов, флюорографически – 19 (29,7 %), по контакту – 7 (10,9 %). При поступлении на стационарное лечение у лиц с клиническими формами туберкулеза легких преобладал инфильтративный – 54 (74 %). Диссеминированный туберкулез легких диагностирован в 10 (15,6 %) случаях, инфильтративный – в 40 (62,5 %), кавернозный – в 3 (4,7 %) и фиброзно-кавернозный – в 11 (17,2 %). Бактериовыделение установлено в 89,5 % случаев. В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2000 гг.). От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на проведение научного исследования. В качестве биологического материала использовалась цельная кровь, полученная из кубитальной вены, собранная в пробирки с ЭДТА. Определение полиморфизма гена HLA-DRB1 осуществляли методом полимеразной

цепной реакции, предварительно выделив ДНК из образцов крови. Концентрацию цитокинов (фактор некроза опухоли (ФНО- α), гамма-интерферрон (γ -ИНФ), интерлейкин-1 (ИЛ-1 β), интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерлейкин-10 (ИЛ-10)) определяли в периферической крови до начала специфического лечения, используя наборы реагентов фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), на базе лаборатории клинической иммунологии и фармакотерапии Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет». В качестве контрольных значений цитокинов использовали данные, полученные при исследовании сыворотки крови 60 доноров Областного центра переливания крови г. Астрахани. Все пациенты получали лечение согласно основным положениям приказа МЗ РФ № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Statistica для Windows 7,0, применяя методы описательной статистики (среднее значение, коэффициент корреляции, t -критерий Стьюдента).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Рентгенологическая картина туберкулеза органов дыхания пациентов с полиморфными аллелями HLA-DRB1 в генотипе в ассоциациях с концентрацией про- и противовоспалительных цитокинов представлена в табл. 1, из которой видно, что среди пациентов с объемом поражения легочной ткани туберкулезом в пределах двух сегментов концентрация ИЛ-1 у пациентов с *01, *03, *07, *08, *10, *11, *15 аллелями HLA-DRB1 не

превышает нормальные значения, у больных с *04 и *13 аллелями HLA-DRB1 в генотипе концентрация данного цитокина незначительно повышена, тогда как у больных с *14 и *16 аллелями HLA-DRB1 в генотипе концентрация данного цитокина повышена более чем в 3 раза ($r = 0,75$; $p = 0,019$). У пациентов с распространенным туберкулезным воспалением легочной ткани, долевым, полисегментарным концентрация ИЛ-1 в пределах референсных значений установлена у больных с *01, *07 аллелями HLA-DRB1 в генотипе. Тогда как высокие показатели (более чем в 3 раза) обнаружены у пациентов с *03, *04, *11, *13, *14, *16 аллелями HLA-DRB1 ($r = 0,58$; $p = 0,027$).

Уровень ФНО- α у пациентов с инфильтрацией легочной ткани в пределах двух сегментов с полиморфными аллелями локуса HLA-DRB1 *01, *03, *07, *08, *10, *11, *13, *15 не превышает нормальные значения, у больных с *04, *14, *13 аллелями HLA-DRB1 в генотипе концентрация данного цитокина повышена более чем в 3 раза ($r = 0,59$; $p = 0,417$). У пациентов с распространенным туберкулезным поражением легочной ткани концентрация ФНО- α в пределах референсных значений установлена у больных с *01, *03, *07, *11, *13 аллелями HLA-DRB1 в генотипе. Тогда как высокие показатели (более чем в 3 раза) выявлены у пациентов с *04, *14, *16 аллелями HLA-DRB1 ($r = 0,94$; $p = 0,001$).

Концентрация γ -ИНФ в сыворотке крови у пациентов с инфильтрацией легочной ткани в пределах двух сегментов с полиморфными аллелями локуса HLA-DRB1 *01, *03, *11 не превышает нормальные значения; у больных с *04, *14, *13, *16 аллелями HLA-DRB1 в генотипе концентрация данного цитокина снижена более чем в 2,5 раза, в то время как у пациентов с *07, *08, *10,

*15 аллелями HLA-DRB1 в генотипе концентрация данного цитокина выше нормальных значений более чем в 1,5 раза ($r = 0,49$; $p = 0,216$). У пациентов с распространенным туберкулезным поражением легочной ткани концентрация γ -ИНФ в пределах референсных значений установлена у больных с *01, *03, *11 аллелями HLA-DRB1 в генотипе. Ниже нормальных значений определена концентрация γ -ИНФ у больных с *04, *13, *14, *16 аллелями HLA-DRB1, а выше – у пациентов с *07 аллелью HLA-DRB1 ($r = 0,72$; $p = 0,05$).

Уровень ИЛ-2 у пациентов с поражением легочной ткани в пределах двух сегментов с полиморфными аллелями локуса HLA-DRB1 *03, *07 не превышает нормальные значения; у больных с *01 аллелью HLA-DRB1 в генотипе концентрация данного цитокина незначительно повышена, снижение концентрации ИЛ-2 не более чем в 1,5 раза установлено у больных с *08, *10, *11, *15 аллелями HLA-DRB1, а более чем в 2 раза – у больных с *04, *13, *14, *16 аллелями HLA-DRB1 ($r = 0,79$; $p = 0,104$). У пациентов с распространенным туберкулезным поражением легочной ткани концентрация ИЛ-2 в пределах референсных значений и выше таковых не установлена, тогда как низкие показатели (более чем в 1,5 раза) установлены у лиц с *01, *03, *07, *11 аллелями HLA-DRB1, максимально сниженная концентрация ИЛ-2 определена у пациентов с *04, *13, *14, *16 аллелями HLA-DRB1 ($r = 0,96$; $p = 0,004$).

Концентрация ИЛ-10 у пациентов с инфильтрацией легочной ткани в пределах двух сегментов с полиморфными аллелями локуса HLA-DRB1 *01, *03, *07, *08, *10, *11, *14, *15 не превышает нормальные значения, у больных с *04, *16, *13 аллелями HLA-DRB1 в генотипе концентрация данного цитокина

Таблица 1

Концентрация про- и противовоспалительных цитокинов ($M \pm m$) у больных туберкулезом легких с разным объемом поражения легочной ткани и аллельными вариантами локуса HLA-DRB1, пг/мл

№ аллели DRB1	Инфильтрация легочной ткани											
	1–2 сегмента						Более 2 сегментов					
	ИЛ-1 β	ИЛ-2	ИЛ-10	ФНО- α	γ -ИНФ	ИЛ-1 β	ИЛ-2	ИЛ-10	ФНО- α	γ -ИНФ		
HLA-DRB1*01 ($n = 11$)	0,94 \pm 0,06	20,99 \pm 1,71	7,31 \pm 1,21	0,12 \pm 0,05	11,81 \pm 1,10	1,21 \pm 0,02	14,81 \pm 1,02	6,12 \pm 0,36	0,94 \pm 0,02	7,98 \pm 1,25		
HLA-DRB1*03 ($n = 10$)	4,11 \pm 0,24	16,01 \pm 1,01	4,07 \pm 0,14	0,29 \pm 0,11	9,17 \pm 1,03	5,10 \pm 0,03	12,11 \pm 1,04	3,17 \pm 0,04	1,18 \pm 0,03	7,04 \pm 1,01		
HLA-DRB1*04 ($n = 19$)	5,31 \pm 0,04	0,94 \pm 0,13	0,99 \pm 0,06	17,22 \pm 1,03	3,88 \pm 0,11	7,09 \pm 0,78	0,19 \pm 0,01	0,61 \pm 0,01	18,10 \pm 1,04	2,19 \pm 0,21		
HLA-DRB1*07 ($n = 10$)	1,74 \pm 0,02	15,62 \pm 1,02	12,21 \pm 0,73	2,18 \pm 0,08	18,00 \pm 0,64	2,11 \pm 0,03	11,93 \pm 1,01	10,74 \pm 0,81	4,11 \pm 0,28	17,79 \pm 0,86		
HLA-DRB1*08 ($n = 7$)	3,21 \pm 0,94	11,04 \pm 0,03	18,14 \pm 1,04	5,04 \pm 0,32	19,17 \pm 0,85	–	–	–	–	–		
HLA-DRB1*10 ($n = 8$)	2,19 \pm 0,25	10,15 \pm 0,69	24,17 \pm 1,15	1,03 \pm 0,05	29,14 \pm 1,03	–	–	–	–	–		
HLA-DRB1*11 ($n = 8$)	4,71 \pm 0,18	9,12 \pm 1,04	3,00 \pm 0,20	4,53 \pm 0,51	9,10 \pm 0,44	6,59 \pm 0,20	8,10 \pm 0,78	2,43 \pm 0,34	6,00 \pm 0,51	7,27 \pm 0,54		
HLA-DRB1*13 ($n = 12$)	6,11 \pm 0,88	0,13 \pm 0,02	1,14 \pm 0,03	4,93 \pm 0,01	3,97 \pm 0,31	8,68 \pm 0,09	0,10 \pm 0,02	0,91 \pm 0,04	5,11 \pm 0,08	2,12 \pm 0,03		
HLA-DRB1*14 ($n = 14$)	16,94 \pm 1,21	1,26 \pm 0,07	3,07 \pm 0,18	22,01 \pm 0,98	2,99 \pm 0,15	17,00 \pm 1,02	0,91 \pm 0,06	1,17 \pm 0,10	24,00 \pm 1,00	1,18 \pm 0,02		
HLA-DRB1*15 ($n = 10$)	3,12 \pm 0,41	14,01 \pm 1,36	8,19 \pm 1,03	3,17 \pm 0,38	27,08 \pm 1,44	–	–	–	–	–		
HLA-DRB1*16 ($n = 18$)	20,71 \pm 1,21	2,54 \pm 0,18	1,11 \pm 0,04	17,00 \pm 1,01	3,87 \pm 0,12	21,01 \pm 1,01	1,73 \pm 0,09	0,61 \pm 0,02	16,99 \pm 0,41	1,94 \pm 0,02		

снижена более чем в 2 раза ($r = 0,39$; $p = 0,165$). При распространенном туберкулезном поражении легочной ткани концентрация ИЛ-10 в пределах референсных значений установлена у больных с *01, *03, *07 аллелями HLA-DRB1 в генотипе, тогда как низкие показатели (более чем в 2,5 раза) обнаружены у пациентов с *04, *11, *13, *14, *16 аллелями HLA-DRB1 ($r = 0,90$; $p = 0,02$).

У больных туберкулезом с деструкцией легочной ткани в виде полостей распада, сформированных каверн, с *07, *08 аллелями HLA-DRB1 в генотипе концентрация ИЛ-1 β не превышала нормальные значения, у больных с *04, *11, *13, *14 и *16 аллелями HLA-DRB1 в генотипе концентрация данного цитокина повышена более чем в 2,5 раза (табл. 2), тогда как у больных туберкулезом легких без деструктивных изменений с *01, *07, *08, *10, *11, *15 аллелями HLA-DRB1 в генотипе концентрация данного цитокина определена в диапазоне референсных значений, а у пациентов с *03, *04, *13, *14, *16 аллелями HLA-DRB1 в генотипе повышена более чем в 3 раза ($r = 0,49$; $p = 0,039$).

Уровень ФНО- α у пациентов, больных туберкулезом с деструкцией легочной ткани, с *07, *08, *11, *13 аллелями HLA-DRB1 в генотипе, концентрация ИЛ-1 не превышала нормальные значения, у больных с *04, *14 и *16 аллелями HLA-DRB1 в генотипе концентрация данного цитокина повышена более чем в 3 раза, тогда как у больных с туберкулезом легких без деструктивных изменений с *01, *03, *07, *08, *10, *11, *13, *15 аллелями HLA-DRB1 в генотипе концентрация данного цитокина определена в пределах нормальных значений, а у пациентов с *04, *14, *16 аллелями HLA-DRB1 повышена более чем в 3 раза ($r = 0,76$; $p = 0,153$).

Концентрация γ -ИНФ у пациентов с туберкулезом и распадом легочной ткани с *11 ал-

лелью HLA-DRB1 в генотипе не превышала нормальные значения, у больных с *04, *13, *14, *16 аллелями HLA-DRB1 в генотипе уровень γ -ИНФ был ниже референсных значений, а у пациентов с *07, *08 аллелями HLA-DRB1 в генотипе концентрация данного цитокина имела незначительное повышение, тогда как у больных с туберкулезом легких без распада легочной ткани с *01, *03, *04, *11, *13, *15 аллелями HLA-DRB1 в генотипе концентрация данного цитокина определена в пределах нормальных значений; у пациентов с *07, *08, *10 аллелями HLA-DRB1 в генотипе повышена более чем в 2,5 раза и незначительно снижена у больных с *14, *16 аллелями HLA-DRB1 в генотипе ($r = 0,81$; $p = 0,244$). Концентрация ИЛ-2 у больных туберкулезом с распадом легочной ткани с *07, *08, *11 аллелями HLA-DRB1 в генотипе не превышала нормальные значения, у больных с *04, *13, *14, *16 аллелями HLA-DRB1 в генотипе уровень ИЛ-2 был экстремально низким, тогда как у больных с туберкулезом легких без деструкции легочной ткани с *03, *07, *08, *10, *11, *15 аллелями HLA-DRB1 в генотипе концентрация данного цитокина определена в пределах нормальных значений, а у пациентов с *01 аллелью HLA-DRB1 в генотипе незначительно повышена и снижена более чем в 2,5 раза у больных с *04, *13, *14, *16 аллелями HLA-DRB1 в генотипе ($r = 0,89$; $p = 0,115$).

Уровень ИЛ-10 у пациентов с туберкулезом и деструкцией легочной ткани с *07, *08 аллелями HLA-DRB1 в генотипе не превышал нормальные значения, у больных с *04, *11, *13, *14 и *16 аллелями HLA-DRB1 в генотипе концентрация данного цитокина была снижена более чем в 3 раза, тогда как у больных с туберкулезом легких без распада легочной ткани с *01, *03, *07, *08, *10, *11, *14, *15 аллелями HLA-DRB1 в генотипе концентрация

Таблица 2

Концентрация про- и противовоспалительных цитокинов ($M \pm m$) у больных туберкулезом легких с аллельными вариантами локуса HLA-DRB1, пг/мл, в зависимости от наличия деструкции легочной ткани

№ аллели DRB1	Деструкция легочной ткани									
	есть					нет				
	ИЛ-1 β	ИЛ-2	ИЛ-10	ФНО- α	γ -ИНФ	ИЛ-1 β	ИЛ-2	ИЛ-10	ФНО- α	γ -ИНФ
HLA-DRB1*01 ($n = 11$)	-	-	-	-	-	1,29 \pm 0,01	22,91 \pm 2,14	7,49 \pm 1,06	0,97 \pm 0,04	11,84 \pm 1,14
HLA-DRB1*03 ($n = 10$)	-	-	-	-	-	5,19 \pm 0,09	16,11 \pm 1,23	4,17 \pm 0,54	1,19 \pm 0,02	10,11 \pm 1,32
HLA-DRB1*04 ($n = 19$)	7,14 \pm 0,06	0,19 \pm 0,07	0,28 \pm 0,02	18,11 \pm 1,09	1,71 \pm 0,09	6,02 \pm 0,71	1,08 \pm 0,04	1,00 \pm 0,02	16,02 \pm 1,00	4,18 \pm 0,17
HLA-DRB1*07 ($n = 10$)	2,11 \pm 0,04	11,93 \pm 1,00	10,74 \pm 0,70	4,11 \pm 0,07	17,79 \pm 0,61	1,74 \pm 0,04	15,62 \pm 1,00	12,21 \pm 0,74	2,18 \pm 0,22	18,00 \pm 0,81
HLA-DRB1*08 ($n = 7$)	3,18 \pm 0,90	10,00 \pm 0,04	16,18 \pm 1,01	5,02 \pm 0,30	17,29 \pm 0,81	2,67 \pm 0,87	11,00 \pm 0,03	18,10 \pm 1,03	3,60 \pm 0,28	19,11 \pm 0,78
HLA-DRB1*10 ($n = 8$)	-	-	-	-	-	2,19 \pm 0,25	10,15 \pm 0,69	24,17 \pm 1,15	1,03 \pm 0,05	29,14 \pm 1,03
HLA-DRB1*11 ($n = 8$)	6,59 \pm 0,15	8,10 \pm 1,01	2,43 \pm 0,17	6,00 \pm 0,50	7,27 \pm 0,40	4,71 \pm 0,21	9,12 \pm 0,84	3,00 \pm 0,32	4,53 \pm 0,50	9,10 \pm 0,44
HLA-DRB1*13 ($n = 12$)	8,64 \pm 0,84	0,07 \pm 0,01	0,29 \pm 0,02	5,12 \pm 0,02	2,01 \pm 0,28	6,36 \pm 0,07	0,11 \pm 0,01	1,24 \pm 0,03	3,19 \pm 0,08	4,00 \pm 0,04
HLA-DRB1*14 ($n = 14$)	17,00 \pm 1,18	0,34 \pm 0,05	1,18 \pm 0,15	24,09 \pm 0,91	1,71 \pm 0,14	16,69 \pm 1,00	1,79 \pm 0,08	3,08 \pm 0,12	21,92 \pm 0,95	3,01 \pm 0,01
HLA-DRB1*15 ($n = 10$)	-	-	-	-	-	3,12 \pm 0,41	14,01 \pm 1,36	8,19 \pm 1,03	3,17 \pm 0,38	27,08 \pm 1,44
HLA-DRB1*16 ($n = 18$)	21,01 \pm 1,18	0,73 \pm 0,11	0,61 \pm 0,03	17,00 \pm 1,01	1,92 \pm 0,10	20,71 \pm 1,00	2,74 \pm 0,12	1,11 \pm 0,04	16,14 \pm 0,48	3,88 \pm 0,05

данного цитокина определена в пределах нормальных значений, а у пациентов с *04, *13, *16 аллелями HLA-DRB1 в генотипе снижена ($r = 0,52$; $p = 0,048$).

Выводы

Проведя изучение полиморфизма гена системы HLA-DRB1 и концентрации про- и противовоспалительных цитокинов у больных туберкулезом органов дыхания, установили, что у пациентов, имеющих в гене HLA-DRB1 специфичности *01, *07, *08, *10, *15, ограниченный объем поражения легочной ткани, в большинстве случаев без деструкции, что, возможно, связано со сбалансированной выработкой про- и противовоспалительных цитокинов. Пациенты, у которых в гене HLA-DRB1 определены аллели *03, *11, тоже имеют ограниченный объем поражения легочной ткани, в большинстве случаев без деструкции. У них установлена сцепленность с незначительно повышенной концентрацией ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-10, γ -ИНФ – в диапазоне нормальных значений; ИЛ-2 – в низких значениях. Больные с *04, *13, *14, *16 аллелями HLA-DRB1 чаще остальных имели распространенное поражение легочной ткани, в большинстве случаев с ее распадом, где определена связь с концентрацией ИЛ-1 β , ФНО- α , превышающих нормальные значения более чем в 3 раза ($r = 0,88$; $p = 0,040$), ИЛ-2, ИЛ-10, γ -ИНФ – ниже нормальных значений, в концентрациях более чем в 4–5 раз ($r = 0,75$; $p = 0,003$), что характеризует дисбаланс цитокинового равновесия в сторону глубокого угнетения иммунитета.

Библиографический список

1. Гергерт В.Я. Иммунология туберкулеза. Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы. М. 2000; 18–21.

2. Кисина Т.Е., Фрейдлин И.С., Кноринг Б.Е. Особенности субпопуляционного состава циркулирующих лимфоцитов у больных туберкулезом с различным пролиферативным ответом на туберкулин. Медицинская иммунология 2004; 6 (3–5): 312–313.

3. Поспелов Л.Е., Серова Л.Д., Маленко А.Ф., Литвинов В.И. Изучение связи распределения антигенов локуса DR системы HLA и туберкулеза в различных популяциях. Проблемы туберкулеза 1987; 10: 54–56.

4. Степанова Н.А., Кантемирова Б.И., Касимова Н.Б. Продукция провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α) у впервые выявленных пациентов с туберкулезом органов дыхания с сопутствующей социально значимой патологией. Новая наука: современное состояние и пути развития 2016; 2: 57–60.

5. Хоменко А.Г., Литвинов В.И., Чуканова В.П. Антигены комплекса HLA у больных туберкулезом и здоровых лиц в различных популяциях. Иммунология 1985; 1: 22–24.

6. Хоменко А.Г. Современные представления о патогенезе туберкулеза (лекция). Проблемы туберкулеза и болезней легких 1988; 9: 57–61.

7. Шкарин А.В., Белоусов С.С., Аникина О.А. Уровень цитокинов в плазме крови у больных активным инфильтративным туберкулезом легких. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2008; 8: 34–37.

8. Price N.M., Gilman R.H., Uddin J. Unopposed matrix metalloproteinase-9 expression in human tuberculosis granuloma and the role of TNF-alpha-dependent monocyte networks. J Immunol 2003; 171 (10): 5579–5586.

9. Singh S., Mehra N., Dingley H. Tissue Antigens 1983; 21: 380–384.

10. Valone S.E., Rich E.A., Wallis R.S. Infect Immunol 1988; 56 (12): 3313–3315.

Материал поступил в редакцию 15.01.2018