

Н.С. Колісник

Сучасні аспекти патогенезу туберкульозної інфекції у дітей

Запорізькій державній медичній університет

Ключові слова: діти, туберкульозна інфекція, імунологічна реактивність, цитокіни, оксид азоту, вегетативна нервова система.

Статтю присвячено сучасним патогенетичним механізмам розвитку туберкульозної інфекції у дітей. Зроблено спробу узагальнити дані спеціалізованої літератури про особливості цитокинового статусу, роль і вміст оксиду азоту при різних перебігах туберкульозної інфекції, приділено увагу вегетативним розладам і метаболічним порушенням при туберкульозі. Представляє інтерес подальше вивчення механізмів патогенезу туберкульозу з метою впровадження в схеми лікування засобів патогенетичної дії, що сприяють корекції імунних, метаболічних, вегетативних порушень.

Современные аспекты патогенеза туберкулезной инфекции у детей

Н.С. Колесник

Статья посвящена современным патогенетическим механизмам развития туберкулезной инфекции у детей. Сделана попытка обобщить имеющиеся данные специализированной литературы об особенностях цитокинового статуса, роли и содержании оксида азота при разном течении туберкулезной инфекции, уделено внимание вегетативным расстройствам и метаболическим нарушениям при туберкулезе. Представляет интерес дальнейшее изучение механизмов патогенеза туберкулеза с целью включения в схемы лечения патогенетических средств, способствующих коррекции иммунных, метаболических, вегетативных нарушений.

Ключевые слова: дети, туберкулезная инфекция, иммунологическая реактивность, цитокины, оксид азота, вегетативная нервная система.

Патология. – 2012. – №1 (24). – С. 20–25

Some modern aspects of the pathogenesis of tuberculous infection in children

N.S. Kolisnyk

The article covers the modern pathogenetic mechanisms of development of tuberculous infection in children. An attempt to generalize present literary data about the features of cytokine status, role and maintenance of nitric oxide in different course of tuberculous infection was done, attention was paid to vegetative disorders and metabolic violations in tuberculosis. Further study of mechanisms of pathogenesis of tuberculosis is of interest with the purpose of including pathogenetic drugs into the treatment regimen for correction immune, metabolic, vegetative dysfunctions.

Key words: children, tuberculous infection, immune responsiveness, cytokines, nitric oxide, vegetative nervous system.

Pathologia. 2012; №1 (24): 20–25

У природі існує значний резервуар туберкульозної інфекції. Проте не кожен хворіє туберкульозом.

Мета роботи

Узагальнити дані спеціалізованої літератури про сучасні аспекти патогенезу туберкульозної інфекції у дітей.

Прояви туберкульозної інфекції і характер туберкульозного процесу значною мірою зумовлені біологічними властивостями збудника, анатомо-фізіологічними й імунологічними особливостями організму дитини. Факт проникнення мікобактерій туберкульозу (МБТ) в організм, що визначається як інфікування МБТ, не рівнозначний захворюванню на туберкульоз. Під впливом імунної системи людини МБТ можуть змінювати свої біологічні властивості: припиняють розмножуватись, набувають кулеподібної форми, в результаті чого знижується їх вірулентність. Водночас МБТ повністю не елімінуються з організму, а постійно видозмінюються, або персистують, переходячи з неактивної форми в активну, при визначених умовах створюють загрозу розвитку захворювання. Така загроза є реальною під впливом додаткових факторів ризику,

що призводять до зниження імунного захисту [10,13]. Дисбалансу в системі імунітету у дітей також сприяють вікова неспроможність імунної та нейроендокринної систем, напруження регуляторних механізмів.

При інфікуванні розмноження мікобактерій туберкульозу в організмі безпосередньо чи опосередковано має пошкоджуючий вплив на імунокомпетентні клітини інфікованої дитини. Імунологічна реактивність багато в чому визначає особливості розвитку та наслідки туберкульозної інфекції, а тяжкість перебігу туберкульозної інфекції корелює з виразністю тих чи інших імунологічних зрушень [8,17,24–26]. Стан інфікування мікобактеріями за визначених умов може перейти в захворювання, тому вивчення імунологічної реактивності дітей у період їх інфікування є вкрай актуальним.

Аналіз досліджень загальноприйнятих параметрів клітинного імунітету підтвердив положення про те, що зміни імунологічної реактивності у дітей з латентною туберкульозною інфекцією і хворих на локальний первинний туберкульоз однотипні й полягають у пригніченні Т-клітинної ланки та посиленні

функціональної активності В-системи [16,17,25]. Разом з тим, невирішеним залишається питання про можливість визначення у кожної конкретної дитини моменту прогресування туберкульозної інфекції з метою своєчасного діагностування переходу латентної туберкульозної інфекції в прогресуючу й, відповідно, обґрунтування показань до лікування.

На сьогодні має місце необхідність вивчення патогенезу туберкульозу не тільки на стадії активного чи прогресуючого перебігу, а вже на стадії латентної туберкульозної інфекції [17,25,26]. Визначальний вплив на трансформацію латентної туберкульозної інфекції в активний туберкульоз має послаблення імунної системи, що організує клітинну реакцію, спрямовану на захист організму від МБТ, елімінацію збудника і формування гранульоми, що ізолює МБТ. Цей процес здійснюється за допомогою активаторів і інгібіторів запальних реакцій, цитокінів [6,8,11,20,28]. Багато дослідників вказують на залежність між продукуванням цитокінів і наявністю туберкульозної інфекції [3,4,17,22,25,31,33,36]. За даними Б.В. Пінегіна, туберкульоз вважається класичним прикладом імунного запалення [16]. Імунний дисбаланс виявляється у 98% хворих на туберкульоз, формуючи клініко-морфологічну характеристику цього захворювання. Свідчення про імунну систему, міжклітинні взаємодії в організмі, накопичені за останнє десятиріччя, дозволяють віднести туберкульоз до інтерлейкінзалежних імунодефіцитів зі значними змінами в цитокіновій системі та по-новому підійти до розгляду патогенезу туберкульозу [16].

Порушення в системі цитокінів призводить до змін узгоджених взаємодій імунокомпетентних клітин і порушення імунного гомеостазу. Ключову роль в активації макрофагів, посиленні клітинного імунітету й ініціації ефективного протиінфекційного захисту мають інтерферон-гама (IFN- γ) інтерлейкін-12 (IL-12), механізм взаємної регуляції синтезу яких оснований на стимуляції проліферації Т-хелперів 1-го типу (Th1), здатних в умовах активації антигеном продукувати IFN- γ та індукувати каскад послідовних реакцій, представлений у виробленні IL-2, інтерферон-гама, фактору некрозу пухлин (TNF), що, врешті-решт, визначає клітинний характер імунної відповіді. Високий рівень IFN- γ передбачає сприятливі наслідки туберкульозної інфекції. Вважається, що селективна інгібіція IL-12, навіть при збереженні інших прозапальних цитокінів (IL-1, TNF), дозволяє збуднику тривалий час персистувати в організмі людини [5,8,11,13,29,30,33,37], призводить до погіршення тяжкості туберкульозної інфекції та переходу інфікування МБТ у захворювання. IL-1 є головним медіатором розвитку як місцевої запальної реакції, так і гострофазової відповіді на рівні організму, стимулює розвиток цілого комплексу захисних реакцій, спрямованих на обмеження розповсюдження інфекції та елімінацію мікроорганізмів. Продукція цитокінів у хворих на туберкульоз тісно пов'язана з формою захворювання і з особливостями перебігу процесу. За-

гострення туберкульозного процесу супроводжується посиленням індукованої продукції IL-1 β і ФНО- α , підвищенням спонтанної виробки сироваткового рівня ФНО- α та одночасним зниженням індукованого синтезу IL-2. Сприятливий перебіг туберкульозного процесу й ефективна терапія характеризуються зниженням рівня IL-1 β і ФНО- α та збільшенням кількості IL-2 [4,8,10,16,17,25,37].

У дослідженнях А.С. Позднякової та співавт., О.С. Симбірцева, О.М. Скрягіної [17,20,22] доведено, що у дітей вже на стадії первинного інфікування мікобактерії туберкульозу опосередковано чи безпосередньо мають пошкоджуючий ефект на імунокомпетентні клітини. За даними Т.Є. Тюлькової, Ю.П. Чугуєва та співавт., кількість і характер імунокомпетентних клітин та інтерлейкінів у дітей з виражем туберкулінової проби з вогнищ туберкульозної інфекції подібні аналогічним у осіб з активним локальним туберкульозом [25,26]. Подальший розвиток туберкульозної інфекції, тяжкість її перебігу, наслідки визначаються ступенем прояву тих чи інших імуноогічних зрушень. При вивченні імунологічної реактивності інфікованих МБТ дітей встановлено, що в порівнянні зі здоровими спостерігається відносно зниження змісту Т-лімфоцитів за рахунок Т-хелперів [17]. Цитокіновий статус у інфікованих дітей характеризувався зростанням прозапальних інтерлейкінів IL-1 α , IL-1 β у 1,3–6,4 рази, що відбивало напруженість захисних механізмів у дітей вже на стадії інфікування мікобактеріями туберкульозу. Зниження протизапальних медіаторів IL-4, IL-12, IFN- γ у 3,5–4,5 рази свідчило про пригнічення клітинного імунітету у інфікованих [17]. Виявленні імунні порушення вказують на необхідність імунокорекції у інфікованих дітей для запобігання розвитку захворювання. Разом з тим, оцінка ролі різних цитокінів у протитуберкульозному імунітеті становить значні труднощі, пов'язані з різноманіттям проявів туберкульозної інфекції. Дані про участь про- і протизапальних цитокінів у реалізації імунної відповіді при різних формах туберкульозу нечисленні та суперечливі.

При вивченні джерел наукової літератури не виявлено даних про особливості цитокінемії у дітей, інфікованих стійкими до ліків мікобактеріями туберкульозу, та хворих дітей з лікарською стійкістю до протитуберкульозних препаратів. Описані в медичній літературі дослідження цитокінової регуляції механізмів розвитку туберкульозної інфекції у дітей при різних перебігах туберкульозної інфекції (латентної туберкульозної інфекції й локальних форм захворювання), дані про зміни рівня цитокінів у процесі лікування мізерні [4,10,13,17,24,26].

Подальше вивчення цитокінової регуляції розвитку туберкульозної інфекції сприятиме розумінню сучасного патоморфозу туберкульозу, підвищенню рівня захворюваності й терапевтичних невдач, а також пошуку нових критеріїв діагностики й ефективності проведення протитуберкульозної та імуноотропної терапії у дітей.

Вважається, що при інфекційному процесі в період латентної стадії в організмі людини відбувається мобілізація захисних сил, спрямованих на компенсацію можливих порушень, на знищення хвороботворних агентів і елімінацію їх з організму [2,14,27]. Особливу роль має нейроендокринна система, що бере участь у регуляції імунітету [2,14,35]. Аналогічні процеси відбуваються й при туберкульозному процесі. Вже на ранніх стадіях первинного туберкульозу у дітей вражається нейроендокринна система, що призводить до глибоких функціональних змін, дезорганізації фізіологічних процесів макроорганізму. Методом вибору для вивчення цих змін є аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР) – фізіологічний феномен, що кількісно відображає активність різних відділів вегетативної нервової системи (ВНС) та всієї системи нейрогуморальної регуляції загалом, служить важливим показником стану енергетичного і пластичного процесів в організмі [2].

Питання про стан вегетативної нервової системи при туберкульозі викликає дискусії у зв'язку з вченням про ваго-симпатикотонію. Вважають, що при туберкульозі відбувається підвищена збудливість симпатичної ланки ВНС. Для тяжких випадків і пізньої стадії туберкульозу легень, навпаки, характерною вважали ваготонію. Хворих з вогнищевими та фіброзними змінами вважали симпатитоніками, а з ексудативними формами – ваготоніками. В подальшому більшість авторів прийшли до висновку, що при туберкульозі легень має місце лабільність і нестійкість всієї вегетативної нервової системи з підвищеною або зниженою активністю і симпатичного, і парасимпатичного відділів нервової системи.

За даними Г.В. Мордик та О.Г. Іванової, серед осіб з вихідною симпатикотонією достовірно частіше, в 4,5 рази трапляються розповсюджені процеси, ураження 2 часток і більше, бактеріовиділення й розвиток ускладнень, ніж у хворих з нормотонією [14]. Крім того, автори відзначають, що підвищений тонус симпатичної ланки ВНС корелює з частотою небажаних побічних дій, нейро- і кардіотоксичними реакціями на протитуберкульозні препарати, що в тричі більше, ніж при нормотонічному стані [14].

У дослідженнях Т.П. Філіппової зі співавт., які вивчали взаємозв'язки між станом адаптаційних систем організму хворих і характером перебігу туберкульозу, доведено, що розвиток специфічного запалення ексудативно-некротичного типу супроводжується стрес-реакцією (I тип перебігу туберкульозу), а фіброзно-продуктивні процеси мають позастресовий фон [27]. Автори також встановили, що різні адаптаційні реакції впливають не тільки на перебіг туберкульозного процесу, але й на ефективність лікування вперше виявлених хворих [27]. Так, Г.В. Мордик зі співавт. довели, що закриття деструкцій у осіб з вихідною симпатикотонією достовірно нижче у порівнянні з ваго- і нормотоніками у двічі [14].

Втім, донині остаточно не ясні аспекти патогенезу

туберкульозу відносно до стану вегетативної нервової системи. Стан нейровегетативної регуляції органів кровообігу у дітей, хворих на туберкульоз, вивчено недостатньо.

Розвиток туберкульозу, особливості його перебігу і наслідки тісно пов'язані з неспецифічною реактивністю організму, що залежить від великої кількості гуморальних і клітинних систем. При значному патологічному впливі на організм відбувається виснаження механізмів саморегуляції, і виникає метаболічний дисбаланс, що набуває власного патогенетичного значення в прогресі захворювання [1,6,33,34]. При туберкульозі легень спостерігають значне порушення тканинного обміну з розвитком дистрофічних змін у тканинах, у генезі яких важлива роль належить ферментативним процесам, білковому й ліпідному обміну. Амінокислоти, як структурні елементи білка, безпосередньо беруть участь у його обміні, в процесах детоксикації, впливаючи на численні біо- і цитохімічні процеси в організмі [21]. У хворих на туберкульоз легень виявлено зниження загального рівня вільних амінокислот у сироватці крові. Амінокислотний спектр більше змінюється у хворих з важким перебігом захворювання [21]. Дослідження з вивчення білкового обміну і зсувів в амінокислотному спектрі сироватки крові при туберкульозі легень у спеціалізованій літературі описані мало.

Одним із частих проявів обмінно-дистрофічних порушень при туберкульозі є зміни на ЕКГ. У виникненні та розвитку метаболічних порушень міокарда при туберкульозі суттєву роль має порушення енергозабезпечення, посилення симпатoadреналових впливів з надлишковим накопиченням катехоламінів, зміни екстракардіальної регуляції діяльності серця внаслідок енергетичного дефіциту [27,35].

Великий інтерес має вивчення ролі окису азоту (NO) в патогенезі туберкульозу [12,15,19,23,32]. Так, І.В. Потапов (2002) відзначив зниження клітинної продукції NO, що, на думку автора, є одним із ключових факторів патогенезу туберкульозного процесу. Оксид азоту має здатність проявляти бактерицидні властивості (Choe et al., 2002), є модулятором імунної відповіді. За природою та механізмом дії NO є унікальним вторинним месенджером у більшості клітин організму. Це ліпофільна сполука, високореактивний радикал, що вільно проникає крізь біологічні мембрани, бере участь у реалізації великої кількості фізіологічних процесів: вазодилатації, реакціях імунної системи тощо, а також у виникненні багатьох патологічних станів [12,18,21,23].

NO при патологічних процесах поряд з регуляторним може мати й протекторний вплив. Водночас, NO може мати цитотоксичний ефект [18,19]. Подвійність дії NO проявляється в його здатності захищати клітину від апаптозних сигналів і викликати апоптоз [3,18,23]. Він може діяти як агент, що, з одного боку, викликає загибель патогенів і індукує процеси апоптотичної загибелі клітин хазяїна, а з іншого, бере участь у пригніченні імунних реакцій, хоча баланс між цими явищами зрозумілий недостатньо.

Робіт, присвячених дослідженню ролі оксиду азоту при туберкульозній інфекції у дітей, вкрай небагато [21]. Рівень його метаболітів у крові хворих на туберкульоз знижується паралельно тяжкості процесу. При інфільтративних процесах концентрація метаболітів оксиду азоту в нейтрофілах підвищена у порівнянні з вогнищевими [15]. При фіброзно-кавернозному туберкульозі спостерігається пригнічення генерації оксиду азоту в нейтрофілах [15]. При гостро прогресуючому перебігу туберкульозу базальний рівень оксиду азоту в мононуклеарах різко підвищується, при цьому відбувається часткове виснаження функціональних резервів клітин [6].

Комплексна оцінка ролі оксиду азоту при туберкульозі показана в роботах Л.В. Сахно [19]. Ушкоджуючу дію пов'язують з впливом мікобактерій на ДНК. Припускають участь оксиду азоту у формуванні антигенспецифічної імунної відповіді організму. Стимуляція лімфоїдних клітин бактеріальним агентом призводить до посилення продукції в них оксиду азоту і може індукувати апоптоз імунокомпетентних клітин і розвиток специфічної енергії.

За даними С.Я. Проскурятова та співавт., NO відіграє суттєву роль у підтримці латентного стану внутрішньоклітинних інфекцій, у т. ч. мікобактерій туберкульозу, здатності викликати загибель патогенів, пригнічувати імунні реакції [18]. Проте баланс між цими явищами недостатньо ясний.

Враховуючи експериментальні дані, що свідчать про бактерицидну активність оксиду азоту відносно до МБТ [1,6,15,21], а також його інші патофізіологічні ефекти (судиннорозширюючий, імунокорегуючий), перспективним було вивчення впливу оксиду азоту на розвиток, перебіг, наслідки стійкого до ліків туберкульозу та впровадження в схеми патогенетичної терапії.

Науковий і клінічний інтерес має вивчення ролі оксиду азоту не тільки при локальному туберкульозі, але й на стадії первинного інфікування, латентної туберкульозної інфекції, особливо у дітей з вогнищ лікарськорезистентного туберкульозу з метою впровадження в схеми превентивного лікування препаратів оксиду азоту для потенціювання бактерицидної дії протитуберкульозних засобів.

Провідна роль у механізмах імунного захисту належить клітинним реакціям, опосередкованим макрофагами і Т-лімфоцитами. Вже на стадії первинного інфікування відбувається стимуляція мікробіцидної активності макрофагів, спрямованої на безпосереднє знищення мікроорганізму [3,9]. Клітина, що поглинула мікроб, реалізує свій бактерицидний потенціал, у першу чергу, за допомогою кисневого вибуху, в результаті якого з'являються активовані форми кисню (АФК), що в мембранних структурах збудника ініціюють процес пероксидації ліпідів (ПЛВ) з наступним руйнуванням мембран [1,6,9,23]. Надлишок АФК може зумовити ушкодження не лише мікроорганізму,

але й самого фагоциту, тому фагоцитовані клітини мають власну ферментну систему антиоксидантного захисту (АОЗ) [1,6,9].

Утворення активних форм кисню пов'язане з ферментом нікотинаміддинуклеотидфосфатом, відновленим (НАДФН)-О₂-оксидоредуктазою або НАДФН-оксидазою, локалізованою в плазматичній мембрані, у мембранах фагосом, у внутрішньоклітинних мембранах. Оксидази структурно і функціонально поєднані з рецепторами, що розпізнають зовнішні сигнали. Метаболічні шляхи, що виводять клітину на «респіраторний вибух», сконцентровані навколо механізмів, за допомогою яких окислюється та відновлюється НАДФ(Н). Окислювальний метаболізм фагоцитуючих клітин не тільки забезпечує їх енергетичні потреби, але й паралельно реалізує захисну функцію шляхом генерації та звільнення сполук активованого кисню під час вільнорадикального окислення (ВРО) [9].

Доведено, що в стані окислювального стресу під дією АФК перекисному окисленню піддаються не тільки ліпіди, а, насамперед, білки плазматичних мембран [6,9,32]. Вважається, що негативний ефект окислювально-модифікованих білків у клітинах пов'язаний з тим, що окислені білки є джерелом вільних радикалів, що виснажують запаси клітинних антиоксидантів. Нині роботи, присвячені вивченню окисної модифікації білків при туберкульозній інфекції, мають поодинокий характер.

У зв'язку з токсичною дією мікобактерій туберкульозу при їх потраплянні в організм відбувається пошкодження біологічних мембран, у тому числі мітохондрій, утворення повільно-радикальних речовин. Цим змінам сприяє зниження активності енергетичних ферментів циклу Кребса й окислювального фосфорилування, що є однією з ланок імунопатогенезу при туберкульозному процесі. Утворення повільно-радикальних молекул відбувається особливо інтенсивно при гальмуванні функції мітохондрій в умовах гіпоксичних станів різної етіології та ступені інтоксикації, ще суттєвіше знижуючи біоенергетику клітинних структур аж до їх апоптозу або некрозу [6,9,23,32].

Гостро прогресуючі туберкульозні процеси характеризуються вираженою депресією активності ферментів енергетичного обміну, агрегації і лабільності мембран лізосом з виходом їх вмісту в цитозоль, ушкодженням внутрішньоклітинних структур і падінням їх життєздатності та функціональної активності.

Відповідно до сучасних уявлень про патогенез туберкульозу, процеси внутрішньоклітинного метаболізму (мітохондріальні, тіолові, кальцій-залежні механізми) беруть участь у реакціях апоптозу, що сприяють розвитку гостро прогресуючих форм мікобактеріальної інфекції [7]. При туберкульозі апоптоз має складний, можливо, подвійний ефект, зменшуючи продукцію інтерферон-гама, послаблює захисний ефект, призводячи до персистенції збудника в організмі [6,9].

Висновки

Мікобактеріальна інфекція контролюється різними факторами, що формують природний і адаптивний імунітет, суттєву роль у якому відіграють макрофаги у взаємній активації з цитокінами й мікобактеріальними антигенами.

Антибактеріальна поліхіміотерапія і превентивне протитуберкульозне лікування до сьогодні залишаються основою етіотропного лікування туберкульозної інфекції [3], прискорюють перебіг репаративних процесів. Однак темпи їх розвитку можуть бути сповільнені, можливі небажані побічні ефекти, великі залишкові туберкульозні зміни. Тому результати вивчення тонких механізмів патогенезу туберкульозного запалення є підставою для низки практичних рекомендацій, спрямованих на підвищення ефективності хіміотерапії при різних проявах туберкульозної інфекції.

Актуальною залишається розробка і впровадження в практику лікування дитячого туберкульозу нових туберкулостатичних препаратів і методів патогенетичної дії, що сприяють корекції імунних порушень і побічних ефектів останніх. У спеціалізованій літературі є дані про підвищення ефективності хіміотерапії в поєднанні з імуномодуляторами, проте відсутні відомості про застосування імуномодуляторів у період первинного інфікування й при проведенні хіміопрофілактики при контакті з хворим на туберкульоз. Отже, необхідно є розробка методу комплексної хіміопрофілактики з використанням імуномодуляторів у інфікованих МБТ дітей і підлітків з додатковими факторами ризику медичного, соціального й епідеміологічного характеру.

Список літератури

1. *Абдуллаев Р.Ю.* Сдвиги в показателях окислительного метаболизма лейкоцитов крови у больных туберкулезом легких / Абдуллаев Р.Ю., Мишин В.Ю. // 3 (12) Съезд науч.-мед. ассоц. фтизиатров, Екатеринбург, 17–20 июня 1997. – М., 1997. – С. 101.
2. *Баевский Р.М.* Анализ variability ритма при использовании различных электрокардиографических систем: Метод. рекомендации / Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. [и др.] // Вестник аритмологии. – 2001. – №24. – С. 1–23.
3. *Ерохин В.В.* Молекулярные, субклеточные и клеточные механизмы патогенеза туберкулезного воспаления / Ерохин В.В. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, №2. – С. 267–270.
4. *Ільницька Л.І.* Особливості інтерлейкінового профілю сироватки крові при туберкульозі у дітей / Ільницька Л.І. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – №5. – С. 40–41.
5. *Железнікова Г.Ф.* Роль гамма-інтерферона в іммунопатогенезі інфекцій (обзор літератури) / Железнікова Г.Ф. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – №4. – С. 3–8.
6. *Каминская Г.О.* Качественная оценка метаболических сдвигов, сопутствующая остро прогрессирующему течению туберкулеза / Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Серебряная Б.А. // Пробл. туб. и болезней легких. – 2006. – №8. – С. 53–57.
7. *Клембовский А.* Роль митохондриальных расстройств в развитии заболеваний. Подходы к терапии / Клембовский А. // Врач. – 2008. – №5. – С. 21–25.
8. *Кноринг Б.Е.* Характер специфического иммунного ответа и продукция цитокинов мононуклеарами крови больных разными формами туберкулеза легких / Кноринг Б.Е., Фрейдлин И.С., Симбирцев А.С. [и др.]. // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, №1. – С. 61–68.
9. *Краснов В.А.* Активированные кислородные метаболиты при туберкулезе / Краснов В.А., Зенков Н.К., Колпаков А.Р. // Пробл. туб. и бол. легких. – 2005. – №9. – С. 9–17.
10. *Лугинова Е.Ф.* Иммунобиологические нарушения у детей при инфицировании лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза и их коррекции / Лугинова Е.Ф., Аксенова В.А. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – №6. – С. 49–53.
11. *Маркелова Е.В.* Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях / Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Красников В.Е. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – №3. – С. 24–29.
12. *Марков Х.М.* Оксид азота в патогенезе болезней детского возраста / Марков Х.М. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – №4. – С. 43–47.
13. *Мордовская Л.И.* Индукция интерферона-гамма в образцах цельной крови in vitro – тест для определения туберкулезного инфицирования детей и подростков / Мордовская Л.И., Владимирский М.А., Аксенова В.А., Ефремов Е.Е., Игнашенкова Г.И., Власик Т.Н. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – №6. – С. 19–24.
14. *Мордык А.В.* Клинико-рентгенологические характеристики и эффективность лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с различными изменениями вегетативного гомеостаза / А.В. Мордык, О.Г. Иванова // Туберкулез и бол-ни легких. – 2010. – №4. – С. 31–34.
15. *Пікає О.Б.* Оксид азоту у крові хворих на інфільтративний туберкульоз легень та його роль у розвитку захворювання / Пікає О.Б. // Практична медицина. – 2006. – Т. 12, №4. – С. 61–66.
16. *Пинегин Б.В.* Полиоксидоний в комплексном лечении больных туберкулезом / Б.В. Пинегин // Terra Medica. – 2001. – №4.
17. *Позднякова А.С.* Иммунологическая реактивность детей, инфицированных микобактериями туберкулеза / Позднякова А.С., Белевцев М.В., Шпаковская Н.С. [и др.]. // Медицинский журнал. – 2009. – №2. – Режим доступа: http://www.bsmu.by/index.php?option=com_content&view=article&id=1345:2009-09-17-18-16-18&catid=101:s22009&Itemid=52
18. *Проскуряттов С.Я.* Оксид азота в патогенезе внутриклеточных инфекций / Проскуряттов С.Я., Бикетов С.И., Иванников И.А. [и др.]. // Иммунология. – 2000. – №4. – С. 49–55.
19. *Сахно Л.В.* Участие оксида азота в развитие туберкулезной анергии у больных туберкулезом легких / Сахно Л.В., Хонина Н.А., Норкина О.В. [и др.]. // Проблемы туб-за. – 2001. – №8. – С. 42–45.
20. *Симбирцев А.С.* Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, №2. – С. 16–22.
21. *Сиренко И.А.* Особенности L-аргининзависимого синтеза оксида азота у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания / Сиренко И.А., Шматько С.А. // Український пульмон. журнал. – 2006. – №1. – С. 63–65.
22. *Скрягина Е.М.* Особенности иммунного и цитокинового статуса у больных лекарственно устойчивым туберкулезом органов дыхания / Е.М. Скрягина [и др.] // Весті національної академії наук Біларусі. – 2007. – №2. С. 40–45.
23. *Соодаева С.К.* Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания / Соодаева С.К. // Пульмонология. – 2005. – №6. – С. 122–126.

24. *Тарасова Л.Г.* Иммунологические и морфологические параллели сыворотки крови у детей, больных туберкулезом легких / Тарасова Л.Г., Стрельцова Е.Н. // Российский медицинский журнал. – 2009. - №3. – С.29-31.
25. *Тюлькова Т.Е.* Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции / Т.Е. Тюлькова, Ю.П. Чугаев, Э.А. Кашуба // Туберкулез и болезни легких. – 2008. – №11. – С. 48–55.
26. *Тюлькова Т.Е.* Прогностические критерии перехода латентного туберкулеза в клинически выраженный / Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Чугаев Ю.П., [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – №7. – С. 29–35.
27. *Филиппова Т.П.* Функциональное состояние адаптационных систем организма и характер течения туберкулеза легких / Т.П. Филиппова, Л.С. Васильева, А.В. Кочкин // Современные наукоемкие технологии. Медицинские науки. – 2004. – №6. – С. 101–102.
28. *Baggiotini M.* Human chemokines: an update / M. Baggiotini, B. Dewald, B. Moser // Annu. Rev. Immunol. – 1997. – Vol. 15. – P. 675–705.
29. *Caragol I.* Clinical tuberculosis in 2 of 3 siblings with interleukin-12 receptor beta1 deficiency / Caragol I., Raspall M., Fieschi C., Feinberg J. et al. // Clin Infect Dis. – 2003. – №37. – P. 302–306.
30. *Herrera M.T.* Compartmentalized Bronchoalveolar IFN- γ and IL-12 Response in Human Pulmonary Tuberculosis / Herrera M.T., Torres M., Nevels D., Perez-Redondo C.N. et al. // Tuberculosis (Edinb). – 2009. – №89 (1). – P. 38.
31. *Koziol-Montewka M.* Proinflammatory cytokine profile in active kidney tuberculosis patients / Koziol-Montewka M., Kolodziejek A., Oles J., Janicka L. // Immunol. Invest. – 2004. – Vol. 33(3). – P. 277–285.
32. *MacNee W.* Oxidative stress and lung inflammation in air-ways disease / MacNee W. // Eur. J. Pharmacology. – 2001. – Vol. 429. – P. 195–207.
33. *Peresi E.* Cytokines and acute phase serum proteins as markers of inflammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis / Peresi E, Silva SM, Calvi SA, Marcondes-Machado J. // J Bras. Pneumol. – 2008. – Vol. 34, №11. – P. 942–949.
34. *Sadowska A.M.* The interrelationship between markers of inflammation and oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: modulation by inhaled steroids and antioxidant / Sadowska A.M., van Overveld F.J., Gorecka D. et al. // Respir. Med. – 2005. – Vol. 99. – P. 241–249.
35. *Schauenstein K.* In vivo immunomodulation by peripheral adrenergic and cholinergic agonist/antagonist in rat and mouse models / K. Schauenstein [et al.] // Acad. Sci. – 2000. – Vol. 917. – P. 618–627.
36. *Timm J.* Differential expression of iron-, carbon-, and oxygen-responsive mycobacterial genes in the lungs of chronically infected mice and tuberculosis patients / Timm J., Post F.A., Bekker L.G. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100 (24). – P. 14321–14326.
37. *Signore A.* The developing role of cytokines for imaging inflammation and infection / Signore A., Proccaccini E., Annovazzi et al. // Cytokine. – 2000. – Vol. 12, №10. – P. 1445–1454.
38. *Yamada H.* Protective role of interleukin-1 in mycobacterial infection in IL-1 alpha/beta double-knockout mice / Yamada H., Mizumo S., Horai R. // Lab. Invest. – 2000. – Vol. 88, №1. – P. 61–67.

Відомості про автора:

Колісник Н.С., к. мед. н., доцент каф. фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ.

Адреса для листування:

Колісник Наталія Станіславівна, м. Запоріжжя, вул. Перспективна, 2, каф. фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ.

Тел.: (061) 236 64 27.

E-mail: natalyakolesnik11@mail.ru

Надійшла в редакцію 27.02.2012 р.