Патология иммунитета: причина или следствие туберкулезной инфекции?

Новицкий В.В., Уразова О.И., Стрелис А.К., Воронкова О.В., Филинюк О.В., Шилько Т.А.

Pathology of the immunity: reason or consequence of a tubercular infection?

Novitsky V.V., Ourazova O.I., Strelis A.K., Voronkova O.V., Filinyuk O.V., Shilko T.A.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Новицкий В.В., Уразова О.И., Стрелис А.К. и др.

В статье рассматриваются актуальные вопросы современной фтизиатрии, касающиеся иммунопатологии туберкулезной инфекции, природы иммунного дисбаланса при первичном и вторичном туберкулезе. Анализируются литературные и оригинальные данные, обосновывающие механизмы развития Т-клеточного дефицита у больных лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких.

Ключевые слова: туберкулез легких, иммунная система, Т-лимфоциты.

Actual issues of modern phthisiology concerning tubercular infection immune pathology and nature of immune imbalance during primary and secondary tuberculosis are considered in the article. Literature and original data which are basing mechanisms of T-cellular deficiency development in patients with drug-sensitive and drug-resistant pulmonary tuberculosis are analyzed.

Key words: pulmonary tuberculosis, immune system, T-lymphocytes.

УДК 616-002.5-008

Томской школе патофизиологов в прошлом году исполнилось 115 лет. Срок немалый, и включает не только долгий путь развития, но и огромный объем накопленных знаний. Основной тематикой научных исследований школы с первых лет ее становления явилось изучение механизмов регуляции и реакций системы крови в норме и при патологических процессах разного генеза. Генератором данного направления стал профессор Дмитрий Иванович Тимофеевский, возглавлявший кафедру патофизиологии медицинского факультета Императорского Томского университета в период с 1896 по 1903 г. После его смерти (в 1903 г.) исследования в области гематологии продолжил сын Д.И. Тимофеевского — Александр Дмитриевич, одним из важнейших направлений научной деятельности которого было изучение реактивности тканей вне организма на туберкулезную и лепрозную инфекции. А.Д. Тимофеевскому и его ближайшей помощнице С.В. Беневоленской удалось получить в культуре ткани рост туберкулезных бугорков и их образование за счет незернистых форм белых кровяных телец. Одновременно ими была обнаружена определенная закономерность реакций культивируемых клеток на туберкулезную инфекцию в зависимости от вирулентных свойств возбудителя и резистентности животных к туберкулезу. Результаты этих исследований были доложены на заседании общества естествоиспытателей и врачей при Томском университете в 1924 и 1925 гг., а затем изданы в печати.

Учеником и единомышленником профессора А.Д. Тимофеевского был Даниил Исаакович Гольдберг, который достаточно рано, еще будучи студентом третьего курса, проявил интерес к науке. В это и последующее время его особенно занимали вопросы структуры и функций эритроцитов. Однако ввиду того, что Даниил Исаакович был ученым чрезвычайно

широких и прогрессивных взглядов, круг его интересов не ограничивался изучением «красной жизненной жидкости». Он принимал непосредственное участие в дальнейшем развитии инициированных на кафедре исследований нормальных и патологических реакций лейкоцитов, результаты которых имеют огромную научно-практическую ценность и остаются актуальными по сей день.

Фундаментальные труды Д.И. Гольдберга, основанные на результатах поиска общих закономерностей в различных явлениях, легли в основу будущих научных изысканий его учеников-последователей. Примером воплощения творческих замыслов и идей Даниила Исааковича служит серия монографий и статей, посвященных вопросам реактивности иммунокомпетентных клеток крови при актуальных болезнях инфекционного генеза, в том числе и при туберкулезе органов дыхания.

В настоящее время есть все основания рассматривать иммунитет как сложнейший комплекс факторов жизнедеятельности организма, направленных на сохранение его гомеостаза, и вместе с тем как систему, наиболее чувствительную к действию болезнетворных агентов. Приобретенная резистентность к туберкулезу является примером клеточного иммунитета, обусловленного макрофагами и лимфоцитами — эффекторами и индукторами противоинфекционной протекции. В то же время макрофаги и лимфатическая система человека служат «филогенетической колыбелью» возбудителя туберкулезной инфекции, способствуют возникновению симбионтных отношений микобактерий туберкулеза с организмом-хозяином [11—16, 18]. В этой связи, несмотря на длительный исторический путь трансформации взглядов на проблему туберкулезной инфекции, все еще остаются спорными два вопроса: что лежит в основе туберкулеза — анергия или гиперактивация иммунитета; патология иммунной системы — это причина или следствие туберкулеза?

На современном этапе развития иммунологии накоплен большой фактический материал о роли лимфоцитов и макрофагов в формировании туберкулезного воспаления. В центре внимания современных исследований остается (и постоянно подтверждается новыми научными данными) роль Т-клеток в контроле над туберкулезным процессом, его реактивации, развитии вторичного туберкулеза и определении исходов инфекции. Свидетельством важной роли Т-лимфоцитов в развитии туберкулезной инфекции служит рост числа больных туберкулезом среди лиц с ВИЧ-инфекцией и другими Т-клеточными дефицитами [14, 17].

Т-лимфоциты, как известно, осуществляют регуляцию фагоцитоза и лизиса микобактерий макрофагами и формирование противотуберкулезного иммунитета (рисунок). Решающая роль в этом отводится, прежде всего, регуляторным и цитотоксическим лимфоцитам. В ряде экспериментальных работ показана манифестация туберкулеза и быстрая гибель зараженных животных при дефиците «общих» Т-лимфоцитов и их основных фракций. Авторами настоящей статьи получены аналогичные результаты, показывающие, что у больных туберкулезом легких снижается количество общих ($CD3^+$-), $CD4^+$-клеток, в том числе «наивных» ($CD45RA^+$) лимфоцитов [6, 16, 17].

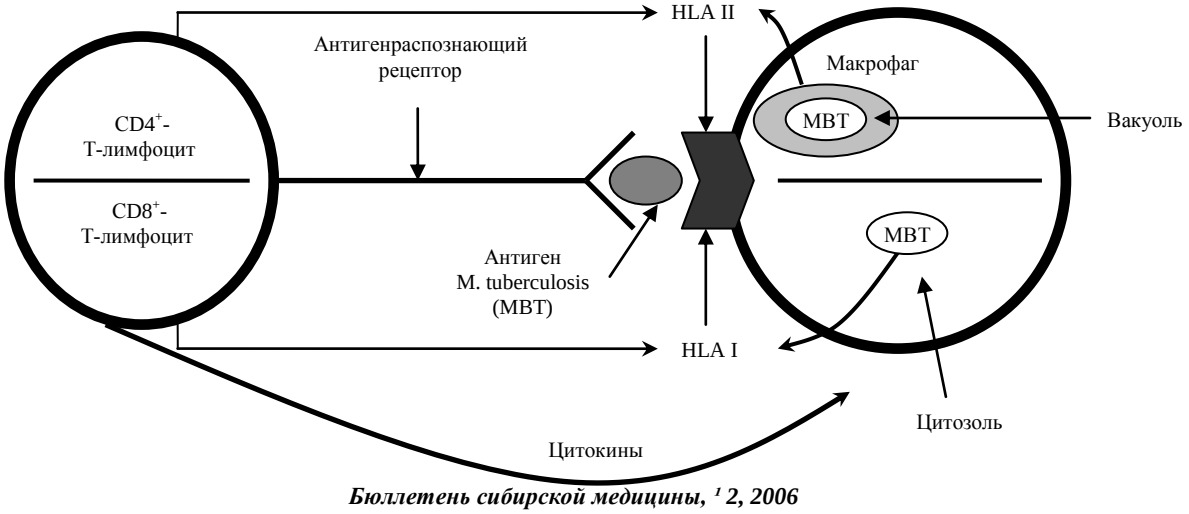

Схема иммунного ответа при туберкулезе

Одной из причин снижения численности лимфоцитов, как известно, может служить угнетение процессов лимфопролиферации. Что касается пролиферативной активности лимфоцитов, то у больных туберкулезом легких ее уровень действительно оказался сниженным, вероятно, ввиду базальной гипопродукции (или повышенного расходования) факторов роста Т-клеток, в частности интерлейкинов (ИЛ)-1, -2 и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) [2, 4, 8].

В ряде работ показано, что прогрессирующий туберкулез легких сопровождается усилением процессов перекисного окисления липидов с одновременным угнетением антиоксидантной защиты, при этом избыток соединений радикальной природы становится важным фактором, опосредующим изменения структуры и гибель лимфоцитов [3, 10]. По результатам проведенного нами исследования, при лекарственно-чувствительном туберкулезе легких активность процессов липопероксидации и структурные изменения лимфоцитов (повышение микровязкости мембраны, снижение в крови числа гладких и ворсинчатых форм клеток при одновременном увеличении численности лимфоцитов с поверхностными углублениями и пузырями) оказались чрезвычайно выраженными, что подтверждает данные литературы и может рассматриваться как один из факторов формирования Т-дефицита у данной категории пациентов. Однако у больных лекарственно-резистентным туберкулезом устанавливалось отсутствие явных признаков стимуляции оксидативных реакций, что, возможно, объясняется свойством лекарственно-резистентных штаммов микобактерий к дезактивации клеток моноцитарно-макрофагальной системы — основных продуцентов токсичных метаболитов кислорода [5, 7, 8].

Другим возможным объяснением установленных изменений популяционного состава лимфоцитов у больных туберкулезом легких является ускоренная элиминация Т-клеток из периферической крови. Так, например, при оценке апоптоза лимфоцитов путем идентификации annexin V-положительных клеток у обследованных больных устанавливалось увеличение количества апоптозных лимфоцитов по сравнению с таковым у здоровых доноров, причем степень его выраженности при лекарственно-устойчивом туберкулезе легких была многократно выше, чем при лекарственно-чувствительном варианте инфекции [5].

В качестве ключевых факторов активации апоптоза при действии на макроорганизм инфекционных агентов в настоящее время рассматриваются нерепарируемые повреждения и рецепторзависимая селекция клеток [1, 9], которая, согласно теории A. Freitas и B. Rocha (2000), может быть направлена как на стимуляцию гибели неспецифически активированных Т- и В-лимфоцитов в связи с формированием клона антигенспецифичных клеток, так и на гибель специфически «ориентированных» лимфоцитов в случае избыточного их накопления в организме с целью выравнивания клеточного баланса. По-видимому, данные механизмы играют определенную роль и при туберкулезном процессе, в пользу чего свидетельствует установленное у больных туберкулезом легких увеличение числа лимфоцитов, экспрессирующих ранние (CD25) и поздние (CD95) активационные антигены — рецепторы к проапоптотическим цитокинам (ИЛ-2 и ФНО-α соответственно) [6]. Учитывая тот факт, что они повышают чувствительность к апоптозу преимущественно Т-хелперов 1-го типа, контролирующих Т-клеточный ответ, и слабо индуцируются на других клетках, можно предположить, что запуск запрограммированной гибели регуляторных лимфоцитов при туберкулезе легких способствует развитию Т-дефицита.

Недостаточность систем внутриклеточной защиты, в частности системы репарации ДНК, также служит причиной активации суицидальной клеточной программы, направленной на элиминацию клеток с дефектами генетических структур.

В ходе изучения активности ДНК-репаративного синтеза в лимфоцитах у больных инфильтративным и фиброзно-кавернозным лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких было обнаружено снижение индекса стимуляции эксцизионной ДНК-репарации при одновременном увеличении доли лимфоцитов с нарушениями структуры и количества хромосом. При этом у больных диссеминированной формой болезни активность ДНК-репарации в лимфоцитах сохранялась в пределах нормы [7].

Полученные результаты оценки функционального состояния системы ДНК-репарации лимфоцитов согласовываются с данными анализа их апоптотической активности. Это дает возможность считать, что угнетение процессов ДНК-восстановления при туберкулезе легких также может служить одним из факторов преждевременной гибели и формирования дефицита Т-лимфоцитов. С другой стороны, у больных диссеминированным туберкулезом легких именно посредством должного (нормального) уровня функционирования репарации ДНК могла обеспечиваться менее выраженная, чем при других формах заболевания, апоптотическая реакция лимфоцитарных клеток.

Наряду с этим известно, что включение программы естественной гибели лимфоцитов может быть направлено не только на элиминацию дефектных (поврежденных), но и активированных клеток, например, в случае формирования иммунологической толерантности [1, 18]. По всей видимости, при туберкулезе с лекарственной устойчивостью возбудителя реализуется именно механизм апоптоз-опосредованной экспансии клеток, слабо реагирующих на возбудитель, поскольку видимой реактивации Т-лимфоцитов на действие активаторов (фитогемагглютин в дозе 0,01 мг/мл, PPD 50, 500 и 5000 ТЕ) не отмечалось, в то время как при лекарственно-чувствительном туберкулезе она была выраженной и проявлялась стимуляцией пролиферативного ответа клеток и цитокиновой секреции (ИЛ-2, интерферон-γ) [8].

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что при туберкулезе легких имеется дефект Т-клеточного звена иммунитета, в основе развития которого при лекарственно-чувствительном и лекарственно-резистентном вариантах инфекции лежат как сходные (угнетение пролиферации, активация апоптоза), так и различающиеся механизмы: в первом случае — свободнорадикальное повреждение лимфоцитов, во втором — делеция реактивных Т-клеток.

Актуальным является, как уже указывалось выше, и другой вопрос: патология иммунитета — это фактор, предрасполагающий к развитию туберкулезной инфекции или формирующийся в процессе ее эволюции?

В последние годы проведен целый ряд исследований по изучению внутренних дефектов макроорганизма, с которыми можно было бы связать повышенную чувствительность к туберкулезу. Установлены как генетические, так и индуцированные нарушения продукции цитокинов и их рецепторов, обусловливающие блокаду реактивации макрофагов и Т-лимфоцитов, а следовательно, формирование противотуберкулезного иммунитета [11, 17, 18]. Поскольку макрофаги на этапе заражения служат единственно эффективным «орудием» очищения организма от микобактерий туберкулеза, можно считать, что при отсутствии генетической предрасположенности к развитию данного заболевания и должном уровне защитной деятельности фагоцитов микобактерии элиминируются из организма; при этом сенсибилизации Т-лимфоцитов и формирования инфекции не происходит. Другая ситуация: имеется генетический или приобретенный дефект макрофагов. В этом случае макрофаги инфицируются, контактируют с Т-лимфоцитами, что сопровождается сенсибилизацией Т-клеток и развитием первичного туберкулеза. Следовательно, это позволяет утверждать, что фактором развития первичного туберкулеза следует считать генетически обусловленную или ранее выработанную патологию макрофагального звена иммунитета.

Еще одна сторона проблемы: Т-дефицит в случае развития вторичного туберкулеза является причиной или продуктом инфекции? Учитывая тот факт, что развитие вторичного туберкулеза возможно за счет не только суперинфекции, но и вследствие иммунного дисбаланса, следует полагать, что иммунодефицит служит причиной развития вторичной формы туберкулеза [11]. Однако, основываясь на собственных данных, показывающих, что при лекарственно-чувствительном туберкулезе дефицит Т-лимфоцитов устанавливается на фоне повышенной индуцированной реактивности Т-клеток, можно утверждать, что патология Т-звена иммунитета у этой группы пациентов не является абсолютно декомпенсированной, а значит, вырабатывается скорее на фоне инфекции, чем до ее развития, и характеризуется как «иммунное повреждение на фоне иммунного раздражения». Наиболее вероятным объяснением развития Т-дефицита при лекарственно-резистентном вторичном туберкулезе легких может служить иммунологическая толерантность, также опосредованная возбудителем. Следовательно, оба положения в равной степени справедливы.

Таким образом, можно заключить, что спорных вопросов, касающихся иммунопатологии туберкулеза, на сегодняшний день достаточно много и ответы на

них, как правило, неоднозначны, что определяет актуальность исследований, направленных на конкретизацию этиопатогенеза туберкулезного процесса.

Исследования выполнены при финансовой поддержке Федерального агентства по науке и инновациям и Совета по грантам при Президенте Российской Федерации для поддержки ведущих научных школ Российской Федерации (НШ-1051.2003.4, 2003 г.; РИ-112/001/158, 2005 г.; НШ-4153.2006.7, 2006 г.) и молодых российских ученых — кандидатов (МК-147.2003.4, 2003 г.; 02.442.11.7483, 2006 г.) и докторов (МД-3880.2005.7, 2005 г.) наук.

Литература

1. *Белушкина Н.Н., Хасан Хамад Али, Северин С.Е.* Молекулярные основы апоптоза // Вопр. биологии, медицины и фармацевт. химии. 1998. № 4. С. 15—23.
2. *Воронкова О.В., Новицкий В.В., Уразова О.И., Синицына В.А.* Особенности цитокиновой продукции при лекарственно-устойчивом туберкулезе легких // Бюл. сиб. медицины. 2005. Т. 4. Прил. 1. С. 94—95.
3. *Кагава Я.* Биомембраны. М.: Высшая школа, 1985. 223 с.
4. *Новицкий В.В., Синицына В.А., Стрелис А.К. и др.* Цитокинпродуцирующая активность мононуклеарных лейкоцитов периферической крови у больных туберкулезом легких до и на фоне химиотерапии // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2005. № 6. С. 36—39.
5. *Новицкий В.В., Стрелис А.К., Ткаченко С.Б. и др.* Активность ПОЛ и апоптоза при туберкулезе легких // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2005. Т. 140. № 11. С. 497—499.
6. *Новицкий В.В., Стрелис А.К., Уразова О.И. и др.* Особенности поверхностного фенотипа лимфоцитов у больных туберкулезом легких / Мед. иммунология. 2005. Т. 7. № 5—6. С. 587—592.
7. *Новицкий В.В., Стрелис А.К., Уразова О.И. и др.* Цитогенетический статус лимфоцитов периферической крови при туберкулезе легких до и в условиях стандартных курсов химиотерапии // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2005. № 5. С. 43—46.
8. *Новицкий В.В., Уразова О.И., Стрелис А.К. и др.* Мононуклеарные клетки периферической крови у больных лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Вестн. РАМН. 2006. № 2. С. 25—30.
9. *Рыжов С.В., Новиков В.В.* Молекулярные механизмы апоптотических процессов // Рос. биотерапевт. журн. 2002. Т. 1. № 3. С. 27—33.
10. *Сахно Л.В., Тихонова М.А., Курганова Е.В.* Т-клеточная анергия в патогенезе иммунной недостаточности при туберкулезе легких // Проблемы туберкулеза. 2004. № 5. С. 23—28.
11. *Туберкулез.* Патогенез, защита, контроль: Пер. с англ. / Под ред. Б.Р. Блума. М., 2002. 186 с.
12. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология. 2000. № 1. С. 61—64.
13. *Хоменко А.Г.* Современные представления о патогенезе туберкулеза // Рус. мед. журн. 1998. Т. 6. № 17. С. 23—26.
14. *Хонина Н.А., Никонов С.Д., Шпилевский С.В. и др.* Особенности иммунитета у больных с различными формами туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза. 2000. № 1. С. 30—32.
15. *Andersen A.B., Heron I.* Specificity of protective memory immune response against Mycobacterium tuberculosis // Infect. Immun. 1993. V. 61. P. 844—851.
16. *Boom W.H., Wallis R.S., Chervenak K.A.* Human Mycobacterium tuberculosis-reactive $CD4^+$ T-cell clones: heterogeneity in antigen recognition, cytokine production, and cytotoxicity for mononuclear phagocytes // Infect. Immun. 1991. V. 59. P. 2737—2743.
17. *Hertoghe T., Wajja A., Ntambi L. et al.* T-cell activation, apoptosis and cytokine dysregulation in the pathogenesis of HIV and pulmonary tuberculosis (TB) // Clin. Exp. Immunol. 2000. V. 122. № 3. P. 350—357.
18. *Vanham G., Toosi Z., Hirsh C.S.* Examining a paradox in the pathogenesis of human pulmonary tuberculosis: immune activation and suppression anergy // Tubercle and Lung Diase. 1997. V. 78. № 3. P. 145—158.

Поступила в редакцию 13.04.2006 г.