

Імунологічні аспекти постковідного синдрому у хворих на туберкульоз легень

Ю.О. Матвієнко, О.Р. Панасюкова

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. Безпрецедентна в історії людства проблема коронавірусної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, порушила величезну кількість фундаментальних питань стосовно патогенезу COVID-19, взаємодії вірусу з легеневим мікробіомом та імунною системою людини, гетерогенності й непрогнозованої тяжкості перебігу, кількості та тривалості ускладнень, впливу на перебіг інших захворювань, зокрема туберкульозного процесу, й залишається головною темою сучасності. Серед пріоритетних напрямів – подальший пошук і вдосконалення діагностики імунітопосередкованих порушень у хворих на туберкульоз легень, що були спричинені коронавірусною інфекцією, шляхом визначення найраціональніших діагностичних тестів цих порушень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: COVID-19, імунна система, туберкульоз легень.

Immunological aspects of the post-COVID syndrome in patients with pulmonary tuberculosis

Yu.O. Matviienko, O.R. Panasiukova

SI "National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

ABSTRACT. Unprecedented in human history the problem of coronavirus infection, caused by the SARS-CoV-2 virus, raised a huge amount of fundamental issues regarding the pathogenesis of the COVID-19, the interaction of the virus with the pulmonary microbioma and the immune system of human. The impact on the course of other diseases, including the tuberculosis process, remains the main theme of modernity. Among the priority areas are further search and improvement of the diagnosis of immuno-mediated disorders in patients with pulmonary tuberculosis caused by coronavirus infection, by identifying the most rational diagnostic tests of these disorders.

KEY WORDS: COVID-19, immune system, pulmonary tuberculosis.

Спалах коронавірусної хвороби (COVID-19), що виник у Китаї в грудні 2019 р. і швидко переріс у пандемію, продовжує залишатися однією з найсерйозніших проблем людства. Питання взаємодії між COVID-19 і туберкульозом (ТБ) легень, котрий, як і раніше, посідає перше місце серед причин смерті від інфекційних хвороб у світі, є важливим, оскільки це може мати серйозні наслідки як для хворих на ТБ зі встановленим діагнозом, так і для недіагностованого ТБ у всьому світі, особливо в країнах із низьким і середнім рівнями доходу, де ТБ ендемічний, а медичні служби погано оснащені [1].

Досвід пандемії COVID-19 показав, що вірус SARS-CoV-2 є новою коронавірусною інфекцією, яка за клінічним значенням суттєво відрізняється від інших сезонних респіраторних вірусних інфекцій, переважно вражає дихальну систему та може зумовлювати ураження багатьох органів і систем організму з довготривалими або летальними наслідками [2].

Згідно з доповіддю Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) про глобальну боротьбу з ТБ у 2021 р., пандемія COVID-19 із різних причин ускладнила боротьбу з цим захворюванням у світі. За даними ВООЗ, у 2021 р. ТБ було

виявлено в 10,6 мільйона людей, що на 4,5 % більше, ніж попереднього року. Виявлення нових випадків знизилося в середньому на 2 % за період із 2019 по 2021 р. Кількість людей, інфікованих ТБ, зростає у всьому світі вперше за майже 20 років; це призвело до звинувачення в тому, що цією хворобою нехтували, оскільки вона вражає бідне населення та є великим тягарем країн, які розвиваються. Багато людей не були вчасно обстежені або не отримали лікування під час карантину через COVID-19. Уперше за понад 10 років унаслідок пандемії COVID-19 показники смертності від ТБ істотно зросли. У 2021 р. кількість смертей від ТБ зростає другий рік поспіль до 1,6 мільйона людей [3].

Хоча ТБ і COVID-19 спричиняються різними збудниками, характерними спільними ознаками є повітряно-крапельний і крапельний шляхи поширення та переважне ураження легень, що зумовлює наявність деяких подібних клінічних симптомів і робить можливим такі положення:

а) хворі на COVID-19 можуть заразитися мікобактерією ТБ, що погіршить перебіг обох захворювань;

б) хворі на ТБ можуть заразитися коронавірусною інфекцією, що також погіршить перебіг обох захворювань;

в) хворі, які вилікувалися від ТБ, можуть захворіти на COVID-19, що здатне призвести до розвитку рецидиву ТБ [4]. При цьому вірус SARS-CoV-2 і ТБ разом унаслідок впливу на імунну систему можуть створювати руйнівну комбінацію, через що несуть посилену загрозу здоров'ю людини.

Активний ТБ легень може бути чинником ризику тяжкого перебігу хвороби та смерті в пацієнтів із COVID-19 [5, 6]. У дослідженнях вітчизняних авторів було встановлено, що за даними комп'ютерної томографії органів грудної клітки при своєчасно діагностованому лікарсько-чутливому ТБ легень й адекватно проведеному його лікуванню вірусна пневмонія (COVID-19) не ускладнює перебігу туберкульозного процесу [7]. У хворих на ТБ із множинною лікарською стійкістю вірусна пневмонія (COVID-19) також не спричиняє тяжких ускладнень, але період перебігу коронавірусної інфекції характеризується відсутністю позитивної динаміки туберкульозного процесу. За нелікованого ТБ легень на тлі вірусної пневмонії (COVID-19) захворювання може набувати тяжкого перебігу та закінчуватися летально [8].

Імунологічні механізми відіграють дуже важливу роль у виникненні тяжкого перебігу й ускладнень COVID-19 у хворих на ТБ. Імунна система відповідає на контакт із SARS-CoV-2 своїми природженими та набутими імунними реакціями [9].

Особливості клінічної відповіді на SARS-CoV-2 у людській популяції неоднорідні, що може бути зумовлено різними типами імунологічної відповіді. У 30 % хворих SARS-CoV-2 перебігає безсимптомно (фізіологічна імунна відповідь), у 55 % – спостерігається легкий перебіг (скоординована робота імунної системи), у 10 % – середньотяжкий перебіг (пригнічення або гіперреактивність імунної системи) й у 5 % – тяжкий перебіг («цитокіновий шторм», розбалансування імунної відповіді) [9].

Відомо, що в основі патогенезу COVID-19 лежить ураження різних клітин організму людини, в які SARS-CoV-2 проникає за допомогою різних рецепторів і молекул-помічників (ACE2, CD147, CD26, TMPRSS2 тощо) [10]. Тканини головним чином уражаються внаслідок двох механізмів: безпосереднього цитопатичного впливу вірусу SARS-CoV-2, а також надмірного реагування імунної системи (сильне запалення, «цитокіновий шторм», атака клітинами-кілерами) на репродукцію вірусу [11]. У відповідь на вірусну інфекцію епітеліальні й дендритні клітини, а також альвеолярні макрофаги секретують багато цитокінів (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, IL-33, TNF, GM-CSF тощо) та хемокинів (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 тощо). Гіперпродукція цитокіну IL-1 β і хемокину CXCL8 зумовлює як проліферацію, так і рекрутування нейтрофілів у вражені тканини. Своєю чергою, нейтрофіли, продукуючи прозапальні цитокіни та хемокини, рекрутують моноцити. Високий рівень нейтрофілів у периферичній крові асоціюється з несприятливим прогнозом перебігу COVID-19 [12]. Інфіковані SARS-CoV-2 епітеліальні клітини фагоцитуються дендритними клітинами й макрофагами, які переміщуються до дренавальних лімфатичних вузлів, щоби представити вірусні антигени Т-клітинам. При цьому CD4⁺ активують В-клітини, сприяючи виробленню вірусспецифічних антитіл, а CD8⁺ можуть убивати інфіковані вірусом клітини [12, 13].

Адаптивний імунітет у разі COVID-19 характеризується надмірною активністю Т-хелперів 1-го та 17-го типів (Th1 і Th17) із надмірним виділенням прозапальних інтерлейкінів

IL-17, IL-6, IL-1 тощо й недостатністю функції Т-хелперів 3-го типу. Активність В-лімфоцитів при цьому проявляється інтенсивною продукцією понад 30 видів антитіл. У пацієнтів із COVID-19 спостерігається інфільтрація легень значною кількістю саме цих запальних клітин уродженого й адаптивного імунітетів [14-16]. Коронавірус також зумовлює порушення природжених механізмів імунної системи, зокрема рецепторного апарату антигенпрезентувальних клітин (TLR, RIG, NOD, CLR, CDR), активності NK-клітин, надмірної продукції хемокину-10 тощо [9].

Найнебезпечнішою властивістю SARS-CoV-2 є його здатність спричиняти гіперреактивність системи вродженого імунітету через ураження макрофагів та індукцію «цитокінового шторму», який зумовлює серйозні патогенетичні пошкодження [17]. Неконтрольована й надмірна секреція зазначеними клітинами цитокінів є причиною набряку тканини легень і тяжкої гіпоксемії. Отже, «цитокіновий шторм» зазвичай призводить до виникнення гострого респіраторного дистрес-синдрому та поліорганної недостатності, що в тяжких випадках закінчуються смертю пацієнта [18, 19].

У разі туберкульозного запалення імунна відповідь на стимуляцію антигенами мікобактерії ТБ також здійснюється комплексом клітин: презентувальними, тобто розпізнавальними (макрофаги, дендритні клітини, В-лімфоцити); ефекторними (Т- і В-лімфоцити, NK-клітини, фагоцити). Однак інтенсивність і спрямування імунної реакції визначає функціональний стан регуляторних клітин Т-хелперів (CD4⁺), зокрема 1-го та 2-го типів (Th1 і Th2). Безсумнівно, взаємодія макрофагів і Т- та В-лімфоцитів є ключовим процесом формування ефективної імунної відповіді при ТБ [20, 21].

Загальновідомо, що при ТБ спостерігаються різноманітні порушення системного та місцевого імунітетів. При цьому в осіб із різними формами ТБ легень визначаються серйозні порушення як клітинного, так і гуморального імунітету [22]. Зокрема, виражене пригнічення клітинного імунітету діагностують у 70-85 % хворих на ТБ. Зі зростанням поширеності туберкульозного процесу спостерігаються суттєвіші зрушення в Т-ланці імунітету, що пов'язані з кількісним і функціональним імунодефіцитом, а також зниження специфічного протитуберкульозного захисту й активізація продуктивної функції В-лімфоцитів. Отже, у пацієнтів з уперше виявленим ТБ легень основні імунологічні порушення проявляються Т-клітинною недостатністю, дисфункцією В-лімфоцитів, розвитком автоімунних і специфічних реакцій. Згідно з даними британських дослідників [23] стійка легенева недостатність після перенесеного активного ТБ (через ремоделювання легень, що пов'язано з кавітацією, фіброзом і бронхоектазами) присутня приблизно в 50 % пацієнтів, незважаючи на припинення бактеріовиділення. Такі порушення можуть бути вагомою причиною підвищеної сприйнятливості та вищого ризику смертності від COVID-19. Це можливо пояснити тим, що спочатку Th1-імунна відповідь на SARS-CoV-2 підсилює активність макрофагів у легенях, а відповідь Th17 спричиняє міграцію й активацію нейтрофілів, що ще більше посилює запальний процес. Для зниження цих відповідей підвищуються продукції IL-10 і диференціація Т-reg, що знижує клітинний захист проти мікобактерій і відповідь IFN- γ на вірус. Це призводить до вищої захворюваності та смертності хворих на активний ТБ [24].

Отже, від того, як імунна система реагує на збудник інфекційного захворювання, значною мірою залежить поширення хвороби, її перебіг та одужання. Тому тривають пошуки маркерів, які допомогли б передбачити розвиток захворювання при інфікуванні SARS-CoV-2.

Вчені з Китаю відзначили, що виявлення лімфоцитопенії є важливою діагностичною ознакою, яка допомагає прогнозувати подальший перебіг захворювання, адже зниження рівнів CD3⁺, CD4⁺ та CD8⁺ Т-лімфоцитів у разі COVID-19 часто корелює з підвищеною летальністю [25]. У мононуклеарах периферичної крові хворих на COVID-19 спостерігають активізацію сигнального шляху p53, стимуляцію апоптозу й автофагії. Відомо, що SARS-CoV-2 може інфікувати Т-лімфоцити шляхом злиття протеїну S із мембраною клітини-мішені. Ймовірно, що він, як і MERS-CoV, не розмножується в Т-лімфоцитах, але спричиняє їх апоптоз [26]. Також у хворих часто спостерігається високий уміст залізовмісного протеїну феритину, який бере участь в активізації макрофагів для посилення секреції запальних цитокинів [27].

За даними S. Elahi, S. Mashhour [28, 29] та S. Shahbaz і співавторів [30], ураження SARS-CoV-2 асоціюється зі зниженням рівня кисню в крові навіть у пацієнтів без гіпоксії. Ця розбіжність ілюструє необхідність пояснення того, чи впливає вірус прямо чи опосередковано на еритропоєз. Виявлено значно більшу кількість попередників еритроцитів – клітин CD71⁺ у циркулювальній крові пацієнтів із COVID-19, і ці клітини мають виражені імунодепресивні властивості. Установлено значну негативну кореляцію між кількістю цих клітин зі співвідношеннями Т- і В-клітин у пацієнтів із COVID-19. Збільшення клітин CD71⁺ також негативно корелювало з рівнем гемоглобіну. Субпопуляції еритроїдних клітин CD45⁺, CD71⁺ – клітин, що експресують ACE2, TMPRSS2, CD147 і CD26, можуть бути інфіковані SARS-CoV-2. Своєю чергою, за даними S. Shahbaz і співавторів (2021), попередня обробка їх дексаметазоном істотно зменшила експресію ACE2/TMPRSS2 і згодом знизила їх зараженість SARS-CoV-2. Еритроїдні попередники визначають як CD71⁺-еритроїдні клітини (СЕС), які спільно експресують CD71 (рецептор трансферину) та CD235a (глікофорин А, маркер еритроїдної лінії) в людей. СЕС – це гетерогенна популяція еритроїдних попередників і попередників із широким спектром імуносупресивних та/або імуномодулювальних властивостей. СЕС компрометують уроджену й адаптовану імунні відповіді проти інфекцій і пухлин через їхні імуносупресивні властивості [31, 32].

В останніх дослідженнях було припущено, що тяжкий перебіг SARS-CoV-2 може бути маркером недіагностованого раку [33]. Із використанням бази даних SNDS із 15.02.2020 по 31.08.2021 захворюваність на рак порівнювалася у двох групах із SARS-CoV-2 протягом періоду спостереження з використанням моделі пропорційних ризиків Кокса, що були скореговані на відповідні соціально-економічні характеристики та супутні захворювання. Значно вищий ризик смерті було виявлено щодо раку нирок (скореговане відношення ризиків, сВР 3,16; 95 % довірчий інтервал, ДІ 2,33-4,27), гематології (сВР 2,54; 95 % ДІ 2,07-3,12), товстої кишки (сВР 1,72; 95 % ДІ 1,34-2,21) і легень (сВР 1,70; 95 % ДІ 1,39-2,08). Це свідчить про те, що тяжка інфекція SARS-CoV-2 може бути маркером недіагностованого раку.

Нещодавні дослідження показали, що після проведення регресійного аналізу ініціальних лабораторних показників

було визначено додаткові прогностичні чинники ризику смерті від COVID-19: рівень лімфоцитів $\leq 0,66$ (ВР 1,81; 95 % ДІ 1,19-2,76), рівень АСТ $> 50,2$ (ВР 1,86; 95 % ДІ 1,15-3,02), рівень загального білка $\leq 66,1$ (ВР 1,55; 95 % ДІ 1,02-2,36), рівень креатиніну $> 102,7$ (ВР 2,57; 95 % ДІ 1,51-4,34), рівень сечовини $> 7,54$ (ВР 2,30; 95 % ДІ 1,41-3,75), рівень С-реактивного протеїну $> 46,8$ (ВР 4,37; 95 % ДІ 2,48-7,68) [34]. Також було з'ясовано, що високий рівень кортизолу є кращим маркером ризику смерті від COVID-19, аніж рівні С-реактивного протеїну, D-димеру або співвідношення нейтрофілів до лейкоцитів [35]. Інші дослідження свідчать, що такими маркерами можуть бути дефіцити певних субпопуляцій Т-клітин і різке зниження рівня базофілів – клітин, які беруть участь у відновленні тканин [36]. Учені з Корнельського університету (США) змогли з 90 % точністю за 10 днів передбачити смерть деяких пацієнтів завдяки визначенню трьох маркерів, зокрема підвищеного рівня лактатдегідрогенази – ензиму, який бере участь у виробленні енергії кожною клітиною та потрапляє в кров у разі пошкодження тканин [37]. Дослідження, проведені в Індонезії серед 780 хворих на COVID-19, виявили, що в 95,8 % померлих спостерігався дефіцит вітаміну D (вміст < 20 нг/мл) [38]. Тяжкість захворювання на COVID-19 може бути пов'язана також із різною кількістю протеїну ACE2, який експресується на поверхні деяких клітин у носі, легенях, кишківнику та використовується вірусом для проникнення в клітину [39].

Проходження гострої фази COVID-19 геть не означає повного одужання. Вірус SARS-CoV-2 здатен уражати багато типів клітин організму людини, що надалі визначає вид і тяжкість постковідних ускладнень. Велике значення в патогенезі цих змін має фонове системне запалення, як відлуння цитокінового шторму й оксидативного стресу, що спостерігалися під час спалаху хвороби [40], з одного боку, та зниження абсолютної кількості Т-лімфоцитів, CD4⁺ (хелперів) і CD8⁺ (цитотоксичних) Т-клітин у периферичній крові на тлі їх надмірної активації з високими рівнями HLA-DR і CD38 у дубль-позитивних фракціях майже в усіх пацієнтів із SARS-CoV-2, з іншого боку [14]. У травні 2021 р. глобальний систематичний огляд, проведений дослідниками зі Стенфордського університету (США), продемонстрував, що широкий спектр симптомів зберігається в понад 70 % пацієнтів із COVID-19 через кілька місяців після одужання від початкової фази захворювання [41]. Найпоширенішими зтяжними симптомами були задишка, втома та розлади сну, як і при ТБ, що могло маскувати прояви останнього. Національний інститут здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) визначає синдром пост-COVID-19 як «ознаки та симптоми, які розвиваються під час або після коронавірусної інфекції, тривають понад 12 тижнів і не пояснюються альтернативним діагнозом». Зазвичай синдром пост-COVID-19 має сукупність симптомів, перекриття котрих може коливатися та змінюватися з часом і здатне вплинути на будь-яку систему в організмі. Синдром пост-COVID-19 може розглядатися до 12 тижнів, після чого також оцінюється можливість наявності альтернативного основного захворювання [42].

Незважаючи на величезну кількість наукових публікацій, чітка картина віддалених наслідків COVID-19 залишається нез'ясованою. Актуальним є виявлення діагностичних