

Е. Ф. Чернушенко, Р. Г. Процюк ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ИММУНИТЕТ (ЧАСТЬ I)

*ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
имени Ф. Г. Яновского НАМН Украины»
Национальный медицинский университет имени О.О. Богомольца*

Эпидемия туберкулеза в Украине, зарегистрированная в 1995 года, характеризуется не только высокой заболеваемостью, но и большим числом пациентов с деструктивными формами заболевания, выделяющими лекарственно устойчивые микобактерии туберкулеза (МБТ). Помимо этого следует отметить наличие большого числа больных с асоциальным поведением, уклоняющихся от лечения, и являющихся источниками инфекции. Эти и другие факторы не позволяют надеяться на быструю ликвидацию эпидемии туберкулеза и способствуют широкому инфицированию населения.

Также следует отметить, что большинство практически здоровых лиц туберкулиноположительны. Это свидетельствует о наличии в их организме персистирующей туберкулезной инфекции, возможной активации старых очагов, в которых часто сохраняются МБТ в той или другой форме (типичные, L-формы, фильтрующиеся).

Многие авторы связывают заболевание туберкулезом и реактивацию процесса со снижением естественной сопротивляемости и приобретенного противотуберкулезного иммунитета, развивающегося в результате вакцинации БЦЖ или спонтанного инфицирования. К сожалению, в широкой практике нет возможности оценить степень устойчивости к туберкулезу до заболевания, поэтому нельзя с полной достоверностью связать развитие патологии с исходно сниженной сопротивляемостью. Тем не менее, известна высокая заболеваемость туберкулезом у лиц с нарушениями в иммунной системе (больные сахарным диабетом, перенесшие корь, часто болеющие ОРВИ, лица, подвергшиеся радиационному воздействию и др.). Проблема иммунодефицитных состояний как факторов, способствующих развитию туберкулеза, в настоящее время очень актуальна и в связи с резким увеличением числа ВИЧ-инфицированных, лиц, злоупотребляющих алкоголем, наркотиками, у которых достоверно установлено резкое нарушение иммунной системы, и среди которых велик удельный вес больных туберкулезом. Нельзя не отметить у некоторых людей и наследственно обусловленную сниженную устойчивость к туберкулезной инфекции.

Иммунитет при туберкулезе существенно отличается от иммунитета при других инфекциях. Инфицирование микобактериями туберкулеза далеко не всегда сопровождается развитием заболевания, что свидетельствует о естественной устойчивости к ним (естественный иммунитет). Она основана на способности организма ликвидировать возбудителя заболевания и предупредить болезнь.

Естественный противотуберкулезный иммунитет неодинаково выражен у различных видов животных. Среди млекопитающих наиболее слабой резистентностью обладают морские свинки, кролики, обезьяны; относительно устойчивы белые мыши, наиболее устойчивы крысы и собаки. Исход инфицирования МБТ у животных с относительной естественной устойчивостью зависит от ряда факторов: дозы и вирулентности инфекции, пути ее проникновения, а главное, от степени резистентности.

Доказательством наличия естественной резистентности у человека служат секционные данные, свидетельствующие о почти 100 %-ной инфицированности МБТ взрослого населения, но известно, что заболевшие составляют всего доли процента. Это говорит о том, что организм человека восприимчив к туберкулезной инфекции, но в то же время сравнительно устойчив. Существует естественная резистентность многих тканей организма человека к туберкулезной инфекции. Об этом свидетельствует тот факт, что в ранний период инфицирования происходит генерализация МБТ по всему организму, между тем, как правило, первичный туберкулезный очаг развивается чаще в легких.

В основе естественной резистентности лежат не иммунологические феномены: защитное действие неповрежденной кожи и слизистых оболочек, физико-химические особенности тканей, антимикробные гуморальные факторы (лизостим, плазмин, β -лизин, интерферон и др.). В механизме естественной резистентности особая роль отводится фагоцитирующим клеткам и, особенно, макрофагам. Для туберкулеза характерно внутриклеточное паразитирование возбудителя, но взаимодействие МБТ и макрофагов не всегда заканчивается гибелью микроба. Установлено, что в условиях макроорганизма только 5 % МБТ уничтожаются макрофагами, остальные разрушаются частично либо с поглотившими макрофагами разносятся по организму. Эта несостоятельность фагоцитоза способствует вовлечению в процесс иммунизации большого числа лимфоидных клеток, но с другой стороны ведет к диссеминации МБТ [2]. Следует отметить, что МБТ могут разрушить макрофаги и затем подвергнуться вторичному фагоцитированию. Макрофаги, сливаясь друг с другом, образуют гигантские клетки Пирогова-Ланганса, что является проявлением эффективной защиты организма против МБТ. Неспецифические по своей сущности фагоцитарные клетки осуществляют и специфические функции: захватывают и переносят антиген иммунокомпетентным клеткам и органам.

В ответ на внедрение МБТ развиваются реакции иммунной системы, в которой существенную роль выполняют легкие. Она обеспечивает системные и местные реакции на антигенные воздействия различного генеза. В реализации иммунного ответа на МБТ участвуют разнообразные клеточные элементы (лимфоциты, фагоциты, эозинофилы, базофилы, тромбоциты, эндотелиоциты, эпителиоциты, фибробласты и др.) и гуморальные факторы. Характер и интенсивность иммунных реакций зависят от дозы антигена, длительности воздействия, а также от функционального состояния различных звеньев иммунной системы, тесно взаимодействующей с другими системами организма (эндокринной, нервной).

Иммунный ответ осуществляется рядом клеточных популяций: распознающих, презентующих, эффекторных и регулирующих. Распознавание антигена осуществляется макрофагами, дендритными клетками, а также В-лимфоцитами. Длительное время было непонятно, как именно макрофаги и другие клетки способны распознать генетически чужеродный материал и активироваться при первой встрече с патогеном. В 1997 г. были описаны гомологи рецептора дрожжевые, которые были найдены у млекопитающих и названы Toll-подобными рецепторами (Toll-like receptor, TLR) [33, 34]. Именно TLR рас-

познают разные типы патогенов и обеспечивают первую реакцию клеток на антиген. На данный момент известно семейство TLR, которое состоит из 10 членов. Лигандами TLR в большинстве случаев являются такие небелковые молекулы, как бактериальные липополисахариды, липотейхоевая кислота, бактериальная ДНК, пептидогликаны, липопроотеиды, галактозаманнан, двухниточная вирусная РНК, а также бактериальный белок флагеллин и др.[35]. Основным лигандом TLR на поверхности МБТ является арабиноманан [24, 34, 38].

TLR-рецепторы также находятся и на тучных клетках и эпителиоцитах. Состав TLR на этих клетках представлен не полностью, и их экспрессия ниже, чем на макрофагах и дендритных клетках. Тем не менее, их активация через систему TLR приводит к продукции гуморальных факторов, что в свою очередь приводит к притоку нейтрофилов.

Основная роль в реакции организма на антиген отводится лимфоидным клеткам, среди которых выделяют две основные популяции — Т- и В-лимфоциты, регулирующие клеточные и гуморальные защитные реакции. Основой клеточных реакций являются Т-лимфоциты. Это доказано тем, что тимэктомия или облучение тимуса приводит к опустошению Т-зависимых зон в селезенке и лимфоузлах, а также к генерализации туберкулезного процесса. В экспериментальных исследованиях доказано, что переносом сенсibilизированных Т-лимфоцитов от вакцинированных БЦЖ животных интактным можно вызвать повышение сопротивляемости микобактериям туберкулеза [11, 19, 26].

Существует группа специальных механизмов и для активации В-лимфоцитов, без которых невозможен синтез специфических антител (селезенка, пейеровы бляшки и др.). После элиминации антигена происходит истощение активированного клона лимфоидных клеток путем ограничения клеточного деления. Остается лишь часть клеток в виде «клеток памяти», которые обеспечивают более выраженный анамнестический ответ при повторном попадании антигена в организм.

Основное значение в оценке иммунной системы придает выявлению выраженности нарушений в Т-клеточном звене. Их интенсивность в значительной мере коррелирует со степенью активности туберкулеза, характером течения заболевания, распространением повреждения и др. Особую значимость имеет соотношение Т-клеточных популяций. На мембране Т-лимфоцитов имеются Т-клеточные рецепторы (TCR), образующие комплекс с антигеном, который является сигналом к пролиферации определенного клеточного клона, активации ферментных систем [25,29,30].

Выделяют две основные популяции Т-клеток: Т-хелперы (CD4) и Т-супрессоры (CD8), которые являются регуляторами иммунных реакций. Различают два основных типа (Th)-Th1 и Th2, которые определяют характер специфического иммунного ответа на различные патогенные субстанции. Установлено, что эти субстанции обладают антагонистическим действием. Реакция Т-лимфоцитов на антиген и ее интенсивность контролируется рядом механизмов с участием молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) II (для CD4+ лимфоцитов) или I (для Т-клеток) классов [5, 35] гуморальных факторов (цитокины, рецепторы к ним и др.) [4, 6]. Без участия указанных механизмов не происходят реакции Т-клеток, и лимфоцит становится ареактивным.

Активация Th1 приводит к формированию клеточного иммунитета, а активация Th2 опосредует гуморальный иммунный ответ. Дифференцированные Th1 принимают участие в активации CD8 цитотоксических лимфоцитов, которые обеспечивают протекцию против внутриклеточных паразитов, таких как вирусы и микоплазмы. Следующей важной функцией Th1 является их помощь фагоцитам в усилении внутриклеточного клиренса за счет индукции слияния фагосом с лизосомами, что позволяет удалять патогены, которые персистируют в фагосо-

мах фагоцитов [30, 32]. Активация Th2 приводит к усилению продукции антител, которые наиболее активны в защите от внеклеточных патогенов, таких как бактерии, паразиты и др.

На разных этапах туберкулезного процесса ведущее значение принадлежит Th1-типу, который регулирует клеточные реакции. Хронизация заболевания сопровождается активацией Th2-типа, которая сочетается с синтезом антител и формированием иммунопатологических проявлений. Эти хелперные типы антагонистичны по своему влиянию на иммунный ответ [1, 6].

Различие в действии Th1 и Th2 — очень важный фактор в регуляции иммунного ответа, но взаимозаменяемость цитокинов, которые продуцируются другими клетками, не позволяет утверждать, что основная регулирующая роль принадлежит только Т-хелперам. CD8+-клетки продуцируют также различные цитокины, главным образом те же, что и Th2. Четких закономерностей в этом отношении не установлено, хотя отмечено снижение CD4+клеток (хелперов/эффекторов) [3]. Другие авторы указывают на повышение CD8+-клеток (супрессоров/киллеров) [4]. По их мнению, преимущество при туберкулезе функции супрессоров обуславливает снижение эффективности иммунного ответа. Снижение соотношения CD4/CD8 особенно четко выявлено при прогрессировании туберкулезного процесса [4].

Среди Th-хелперов клеток, помимо Th1 и Th2 популяций, имеются клетки, основная роль которых заключается в регуляции иммунного ответа — CD4+CD25. Они составляют 5–10 % Т-хелперной популяции, появляются после стимуляции CD4-клеток. Это по сути третья популяция Th1, Th2, Th3 (per). Эти клетки активируют иммунный ответ к ауто (self) антигенам, а также к некоторым чужеродным – инфекционным. Они поддерживают толерантность к собственным антигенам и активируют ответ к чужеродным [7].

Большое внимание уделяется циркулирующим в крови Т-лимфоцитам, TCR которые имеют и α - и β -цепи. Эти α/β Т-лимфоциты имеют две субпопуляции: Т-хелперы индукторы (CD4+) и киллеры-супрессоры (CD8+). Попадая в организм, чужеродные антигены, в том числе микобактерии туберкулеза, распознаются Т-лимфоцитами только в сочетании с молекулами гистосовместимости II (CD4+) и I (CD8+) классов. Однако Т-лимфоциты имеют и другую популяцию, которая в составе TCR имеет γ/δ цепи [7,22]. Эти γ/δ Т-лимфоциты находятся главным образом в тканях, слизистых оболочках, эпителиальном слое. γ/δ Т-лимфоциты фенотипно и функционально отличаются от α/β Т-лимфоцитов периферической крови строением своих рецепторов. В периферической крови их уровень не очень высокий. Они имеют на своей поверхности HML-1-антиген (human mucosal lymphocyte antigen-1), которого нет на Т-лимфоцитах периферической крови. В состоянии покоя γ/δ Т-лимфоциты не имеют субпопуляций CD4+ и CD8+, но после антигенной стимуляции дифференцируются: большинство из них (60 %) имеют CD8+ маркеры и только около 6 % — CD4+. Особенностью γ/δ Т-клеток является то, что они распознают антиген, не связанный с главным комплексом гистосовместимости, а только с белками теплового шока (HSP-Heat Shock Proteins) [7, 22]. Эти клетки принимают участие в противостоянии инфекциям, но их роль при туберкулезе изучена не достаточно полно. Известно, что на ранних стадиях туберкулезного процесса этот вид Т-клеток секретирует цитокины, похожие на Th1. Считают, что γ/δ Т-лимфоциты распознают антигены, которые поступают в эпителиальный слой слизистых оболочек, выделяют цитокины, привлекая другие клетки – α/β Т-лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги. Эта неспецифическая фаза защиты способствует формированию следующего (специфического) ответа. В острый период заболевания количество γ/δ Т-лимфоцитов увеличивается, регулируя защитную реакцию эпителиальной ткани. При хроническом процессе их функциональное состояние нарушается, что приводит к утон-

чению эпителия слизистых оболочек бронхов. Эта особенность участия γ/δ Т-лимфоцитов представляет большой интерес для фтизиоиммунологии, принимая во внимание непосредственное участие слизистых оболочек дыхательных путей в патогенезе туберкулезного процесса [9, 12].

В противотуберкулезной защите очень велика роль фагоцитов, особенно макрофагов, тесно взаимодействующих с лимфоцитами. Сенсибилизированные лимфоциты осуществляют специфическое влияние на макрофаги с помощью синтезируемых ими цитокинов, благодаря чему макрофаги и другие фагоцитирующие клетки вовлекаются в очаг повторного внедрения МБТ, усиливается их способность к перевариванию поглощенных МБТ, подавляется рост МБТ в очаге воспаления. Этот эффект лимфоцитов строго специфичен. В свою очередь контакт фагоцитирующих клеток с МБТ сопровождается синтезом ряда цитокинов (провоспалительного, противовоспалительного действия), обеспечивающих клеточное взаимодействие при развитии реакций противотуберкулезного иммунитета. В макрофагах резко усиливаются метаболические процессы, ферментативная активность (гидролазы, протеазы, фосфолипазы и др.).

В последние годы особое внимание уделяется клеткам, которые раньше не считались иммунокомпетентными, в частности эндотелиоцитам, эпителиоцитам, фибробластам [8]. Они также являются источниками цитокинов и медиаторов. Благодаря этому обеспечивается клеточное взаимодействие эндотелиоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов и др. Воспалительная реакция, вызванная микобактериями туберкулеза, сопровождается накоплением нейтрофилов, проникновение которых в кровяное русло приводит к активации эндотелия и базальной мембраны капиллярной стенки, сопровождается выделением протеолитических ферментов, свободных радикалов кислорода, оксида азота, что в свою очередь приводит к увеличению клеточной инфильтрации и структурному повреждению эндотелия. В капиллярах возле очага воспаления отмечается скопление клеток. Благодаря наличию молекул адгезии, которые продуцируются эндотелиоцитами, тромбоцитами, лейкоцитами, происходит развитие тромбоза капилляров, который способствует ограничению распространения патогенов в организме. Этот сложный вопрос о взаимодействии в механизмах туберкулезного воспаления также требует дальнейшего изучения.

Кроме лимфоидных органов, которые принимают участие в реализации системного иммунного ответа на антиген, в организме есть клетки, которые обеспечивают местные защитные реакции [20, 21]. Исследования бронхоальвеолярного смыва показали, что при туберкулезе увеличивается количество клеток, снижается их жизнеспособность, существенно изменяется количественный состав за счет резкого уменьшения количества альвеолярных макрофагов и увеличения нейтрофилов. Нарушается функциональное состояние фагоцитирующих клеток (макрофагов и нейтрофилов): угнетается их поглотительная активность, усиливается кислород-зависимый метаболизм (НСТ-тест) и кислород-независимый (активность лизосомальных ферментов) метаболизм. Снижается уровень секреторного IgA и лизоцима. Сравнение показателей, которые характеризуют функции нейтрофилов и альвеолярных макрофагов бронхоальвеолярного смыва, а также нейтрофилов и моноцитов периферической крови, позволило сделать вывод о более глубоких нарушениях местных защитных реакций. Эти данные говорят в пользу автономности местных защитных механизмов.

Клеточное взаимодействие обеспечивается системой цитокинов [4, 7, 14, 22]. Цитокины – растворимые белковые и полипептидные продукты, синтезированные активированными иммунокомпетентными клетками – лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, эндотелиоцитами, фибробластами и др. На

сегодняшний день известно более 300 цитокинов, в состав которых входят интерлейкины (ИЛ), интерфероны (ИФН), гемопоэтические ростовые факторы, которые тормозят или стимулируют рост опухолей (ФНО, онкостатин и др.). Каждый цитокин имеет определенную направленность действия; дефект одного компенсируется наличием других, которые выполняют подобную функцию. Этим определяется сбалансированность цитокинового спектра.

Ряд цитокинов взаимодействует с разными клеточными рецепторами, что определяет сходство в их действии на иммунный ответ. Цитокины определяют все этапы и результат местного воспалительного процесса (отек, клеточная инфильтрация, тромбоз капилляров и др.), направленного на защиту организма. Они действуют через рецепторы на поверхности клеток-мишеней, выполняют про- и противовоспалительное, иммуностимулирующее, иммуносупрессивное и гемопоэтическое влияние.

Регуляция селекции разных популяций регуляторных клеток-хелперов осуществляется на уровне продукции определенных цитокинов. Как известно, ключевым цитокином, который продуцирует Th1, является интерферон (ИНФ- γ), интерлейкин (ИЛ)-2, 4, 6, 5, 8, 10, и 13. Продукция ИНФ- γ Th1 угнетает продукцию ИЛ-4, а продукция ИЛ-10 Th2 угнетает продукцию Th1 ИНФ- γ . В настоящее время не существует полной информации, которая позволяет определить, как именно происходит выбор типа иммунного ответа.

Цитокиновая система включает в себя клетки-продуценты (особая роль отводится моноцитам/макрофагам) и рецепторы на клетках, которые связывают соответствующие цитокины и проводят их внутрь клетки. Рецепторы экспрессируются на поверхности не постоянно, а появляются после взаимодействия с антигенами или другими цитокинами. Некоторые рецепторы или их субъединицы могут секретироваться клеткой и в растворенном виде циркулировать в крови [4, 6, 34].

В развитии иммунного ответа на МБТ принимают участие и клетки эндотелия кровеносных сосудов, которые выделяют биологически активные вещества: адгезивные молекулы (L-, P-, E-селектины), интегрин и другие различные цитокины, факторы роста и др. Они обеспечивают взаимодействие эндотелия с другими клеточными элементами (Т-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты). В последние годы клеткам эндотелия отводится существенная роль как в реализации защитных реакций, так и в иммунопатологических процессах.

Необходимо обратить внимание на то, что кроме цитокинов, синтезированных иммунокомпетентными клетками, регулирующее влияние на иммунный ответ осуществляют продукты секреции клеток эндокринной и нервной систем (нейропептиды, эндорфины, медиаторы, ростовые факторы и др.). В этом заключается взаимодействие трех основных регуляторных систем (иммунной, эндокринной и нервной), направленное на реализацию защитных реакций организма [17, 18].

Очень серьезная проблема иммунологии – определение цитокинового баланса (интенсивности продукции и восприятия). В настоящее время многие цитокины используются с лечебной целью, но вопрос об их эффективности, методах применения требует изучения, т.к. действие цитокинов на различные клетки неоднозначно (аутокринное, паракринное, плейотропное) [22].

В ответ на внедрение МБТ в организме развиваются и специфические иммунологические сдвиги, определяющие приобретенный противотуберкулезный иммунитет. Доказательством развития иммунитета является эффективность применения вакцины БЦЖ, предложенной Кальметом и Гереном. Исследованиями многочисленных авторов доказано, что массовая вакцинация резко снизила заболеваемость туберкулезом. Приобретенный иммунитет возникает не только в результате вакцинации, но и вследствие естественного инфицирования.

Иммунные сдвиги после вакцинации возникают не сразу, а после некоторого инкубационного периода, продолжительность которого у человека составляет 4–8 недель. Длится иммунитет 5–8 лет.

В механизме приобретенного иммунитета играют роль три основных феномена: гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ), антителообразование и фагоцитоз [1, 19, 20]. ГЗТ рассматривается большинством исследователей как основное звено в механизме противотуберкулезного иммунитета. ГЗТ, или туберкулиновая аллергия – классический пример инфекционной аллергии. В ее основе лежит повышенная чувствительность организма к повторному введению МБТ или продуктов их жизнедеятельности (туберкулин). Туберкулиновая чувствительность развивается не сразу после вакцинации или инфицирования, а спустя период инкубации (предаллергический период), длительность которого очень вариабельна (от нескольких дней до нескольких месяцев) и зависит от вида животного, способа заражения, дозы и вирулентности МБТ. У человека этот период составляет 2–3 месяца.

Сущность аллергии при туберкулезе давно интересует исследователей. Еще в 1891 году Р. Кох описал различие реакций организма на первичное и вторичное внедрение микобактерий туберкулеза. Это различие явилось основой ставшего классическим феноменом Коха. Сущность его заключается в следующем: у здоровых морских свинок подкожное введение МБТ вызывает местную воспалительную реакцию, которая сопровождается генерализацией инфекции; у инфицированных животных повторное введение МБТ уже через несколько часов вызывает местное воспаление, быстрое изъязвление, которое спустя несколько дней заживает. Ткани инфицированного животного создают своеобразный барьер, защищающий организм. Эта барьернофиксирующая способность тканей инфицированного организма является проявлением туберкулиновой аллергии, защищающей организм от повторно внедрившихся МБТ. Исход реакции зависит от степени повышенной чувствительности, которая определяется как дозой первичного инфекта, так и длительностью периода между первым и вторым инфицированием. Имеет значение и доза вторичной инфекции.

ГЗТ при туберкулезе — тимус-зависимый иммунологический ответ, обусловленный Т-клетками, кооперирующимся с В-лимфоцитами и макрофагами. Доказательством роли Т-лимфоцитов в реализации устойчивости к МБТ является возможность пассивного переноса ГЗТ от сенсибилизированных животных интактно. До недавнего времени единственными тестами выявления ГЗТ были кожные туберкулиновые пробы: накожные (Пирке), внутрикожные (Манту), подкожные (Коха). Они являются классическим примером иммунодиагностики и не утратили своей значимости до настоящего времени. Проба Манту используется при определении показаний к ревакцинации БЦЖ, которая проводится лишь туберкулиноотрицательным детям. Используются пробы и для дифференцирования поствакцинальной туберкулиновой аллергии и «виража», обусловленного инфицированием вирулентными МБТ, что имеет значение для определения необходимости химиопрофилактики. Оценка интенсивности туберкулиновых реакций имеет значение для проведения дифференциальной диагностики заболеваний различных органов туберкулезной и нетуберкулезной этиологии. При этом учитывается характер и интенсивность реакций, особенно резко выраженных и отрицательных [6, 17, 21].

В настоящее время появились новые методы выявления ГЗТ, основанные на определении реакции иммунокомпетентных клеток на туберкулин: реакция бласт-трансформации лимфоцитов (РБТЛ), ингибиции миграции лейкоцитов (ИМЛ), цитотоксический эффект сенсибилизированных лимфоцитов на клетки-мишени (ЦТЛ). Эти тесты рекомендовано проводить с разными дозами туберкулина, что позволяет выявить харак-

тер чувствительности (адекватный, парадоксальный, уравнительный), и имеет значение при решении вопроса о скрытой активности туберкулезного процесса. Мы не останавливаемся на методиках выполнения этих реакций, поскольку они достаточно хорошо изложены в специальных методических рекомендациях и просты в трактовке результатов. Реакции, отражающие интенсивность ГЗТ, наиболее выражены на высоте вакцинного процесса как в эксперименте, так и у вакцинированных БЦЖ людей, у инфицированных лиц при благоприятном течении заболевания. Выраженность этих реакций зависит не только от степени сенсибилизации, но от способности иммунокомпетентных клеток (ИКК) адекватно реагировать на аллерген/антиген. Поэтому для оценки туберкулиновой чувствительности необходимо использование тестов, которые характеризуют функциональную способность клеток. ГЗТ может быть подавлена применением препаратов, действующих на Т-лимфоциты. Преднизолон, азатиоприн и др. ведут к резкому подавлению ГЗТ и в свою очередь к подавлению противотуберкулезного иммунитета и прогрессированию туберкулезной инфекции.

Введение туберкулина вызывает местные, очаговые и общие реакции [16]. Местная реакция может быть очень разнообразной по своей интенсивности: отрицательной, слабоположительной, умеренной и гиперергической. Очаговая реакция проявляется обострением в очаге поражения: при легкой локализации процесса она проявляется увеличением катаральных явлений, при внелегочной – появлением гиперемии, повышением местной температуры, увеличением и болезненностью регионарных лимфоузлов. Общая реакция на введение туберкулина выражается появлением симптомов, характерных для интоксикационного синдрома (слабость, повышение температуры и др.). Ее длительность — от нескольких часов до двух-трех дней, что обычно протекает параллельно с проявлениями местной реакции, хотя полная зависимость между интенсивностью местной и общей реакции отсутствует.

В практическом плане очень сложным является вопрос о диагностическом значении гиперергических реакций при отсутствии клинических признаков туберкулезного процесса и отрицательных результатов – при наличии туберкулеза. Поскольку туберкулиновая аллергия является проявлением противотуберкулезного иммунитета, практическое значение имеет вопрос относительно гиперергических реакций — отображают ли они высокую стойкость к МБТ? По нашему мнению, туберкулиновая гиперергия указывает на наличие длительного антигенного стимула и способность организма отвечать бурной реакцией на аллерген – туберкулин, а также на повторное введение даже незначительных доз МБТ. Это объясняет более высокий процент заболеваемости туберкулезом среди лиц с гиперергическими туберкулиновыми реакциями и оправдывает введение их в «группы риска».

Следует обратить внимание и на тот факт, что введение туберкулина может обусловить обострение реакции в местах ранее проведенных туберкулиновых проб, поэтому повторное проведение через малый промежуток времени туберкулиновых проб может вызвать усиление интенсивности последующих реакций на туберкулин. Эти наблюдения позволяют сделать практический вывод о нецелесообразности диагностического повторения туберкулиновых реакций через короткие интервалы у туберкулин-положительных лиц.

Гиперергические реакции могут быть обусловлены не только наличием сенсибилизации к МБТ, но и повышенной чувствительностью к другим инфекциям и неинфекционным аллергенам. Это объясняется феноменом парааллергии, механизм которой обусловлен наличием похожих антигенных детерминант, а также пролиферацией клонов лимфоцитов, преадаптированных к большинству аллергенов. Явление парааллергии имеет особое практическое значение при дифференциации поствакцинальной аллергии и «виража» у детей с

хроническим тонзиллитом и часто болеющих ОРВИ. Таким пациентам иногда назначают химиопрофилактическое применение противотуберкулезных препаратов.

В ряде случаев возникает диагностические затруднения у больных туберкулезом с отрицательными реакциями на туберкулин. Анергия – феномен, известный очень давно, но до сих пор остающийся предметом дискуссии. Многие авторы полагают, что это результат ареактивности вследствие тяжести патологического процесса. Существует ряд фактов, объясняющих отрицательный ответ на туберкулин: нарушение клеточного взаимодействия регуляторных клеток в результате высокого уровня антигенов, активация супрессорного действия макрофагов, нарушение в системе цитокинов и т.д. Уменьшение антигенной нагрузки при антибактериальной терапии ведет к появлению положительных туберкулиновых реакций. Кроме того, известно, что при туберкулезе возможен переход сенсibilизированных лимфоцитов в очаги поражения, лимфоузлы [10,19]. Принимая во внимание указанные факторы, можно считать, что туберкулиновая анергия – это положительное состояние иммунной системы, которое устанавливается при высоком уровне специфических антигенов. Подтверждением этого является то, что после снятия антибактериальной терапией явления острой интоксикации, анергия, как правило, исчезает, восстанавливается чувствительность к туберкулину. Таким образом, анергия – следствие, а не причина тяжелого туберкулезного процесса.

Анергия может быть и вторичной, например, после заживления первичного комплекса. В этом случае вторичное инфицирование вирулентными МБТ протекает, как у неинфицированных. Сложность проблемы заключается в том, что очень часто у туберкулин-отрицательных детей, которые подлежат ревакцинации, отмечаются нарушения в иммунной системе, что может повлиять на эффективность вакцинации. Возникает проблема иммунореабилитации этих детей: выяснения причин нарушений и их характера, возможность иммунокоррекции и время ее проведения (до вакцинации или одновременно с ней).

Наличие как анергии, так и гиперергии у лиц с легочной патологией требует серьезного их обследования, включающего не только интенсивность кожных туберкулиновых реакций, но и применение иммунологических тестов, характеризующих функциональное состояние ИКК (особенно регуляторных – хелперов, супрессоров).

При туберкулезе имеет место и антителиобразование, хотя уровень антител, несмотря на выраженные антигенные свойства микобактерий, невысокий. Нами проведены исследования с помощью трех серологических тестов (реакции связывания комплемента, преципитации, реакции гемолиза и гемагглютинации), которые показали, что наиболее часто и в более высоких титрах антитела выявляются при распространенных деструктивных формах туберкулеза. Это свидетельствует о том, что антителиобразование при туберкулезе – результат длительного антигенного влияния и следствие изменений соотношения регуляторных клеток (переход с Th1 на Th2).

Четкой зависимости между концентрацией антител и состоянием иммунитета не установлено. Еще Кальмет отмечал, что антитела при туберкулезе являются лишь свидетелями развития клеточных реакций. Они не нейтрализуют ни туберкулин, ни МБТ [19].

На сегодняшний день не определена сущность антителиобразования в механизме противотуберкулезной устойчивости. Четко установлено, что антителам не свойственен защитный эффект, т.е. предварительное введение их здоровому животному не препятствует развитию туберкулезной инфекции. Сыворотки крови, которые содержат антитела, не угнетают рост МБТ *in vitro*. Пассивное введение В-лимфоцитов инфицированного животного здоровым не передает им стойкости к МБТ. Однако установлено, что специфические противотубер-

кулезные антитела способны усиливать фагоцитоз. Таким образом, преобладающий клеточный характер противотуберкулезного иммунитета дополняется гуморальным звеном, который определяет кооперацию Т-, В-лимфоцитов и фагоцитирующих клеток.

Высокий уровень антител, который имеет место при хронических формах туберкулеза, может неблагоприятным образом повлиять на протекание туберкулезного процесса. Кроме того, доказано, что антитела принимают участие в образовании комплексов, высокий уровень которых нарушает трофику тканей и способствует их некротизации. Существует зависимость выявления антител при длительности туберкулезного процесса. Антитела определяются наиболее часто (95–98 %) у больных с фиброзно-кавернозной формой процесса, и значительно реже (35–50 %) – у лиц с «малыми» формами. На основании этих данных можно сделать заключение, что антитела при туберкулезе свидетельствуют о длительности антигенного влияния.

Установлено, что имеющиеся антитела не подавляют рост МБТ *in vitro*. Также доказано, что антитела усиливают активность фагоцитирующих клеток. Поэтому преобладающий клеточный характер противотуберкулезного иммунитета дополняется на определенном этапе гуморальным звеном, что объясняется кооперативным взаимодействием Т-, В-лимфоцитов и фагоцитирующих клеток.

Специфические иммунологические методы могут быть также применены для типирования МБТ, которые выделяют больные туберкулезом. Для этого используют молекулярно-генетические методы, основанные на отличиях ДНК разных видов МБТ, которые выявляют в патологических материалах (ПЦР, ДНК-зонды). В последние годы применяются моноклональные видоспецифические антитела к антигенам МБТ.

Необходимо отметить, что кожные и клеточные реакции на туберкулин и антителиобразование при туберкулезе часто происходят не параллельно. Умеренные и даже слабые реакции на туберкулин и антителиобразование при туберкулезе часто развиваются параллельно. Умеренные и даже слабые реакции на туберкулин могут сочетаться с высокими титрами противотуберкулезных антител. Такое состояние иммунной системы является неблагоприятным и может быть «предвестником» прогрессирования туберкулезной инфекции. Это положение возможно и у больных с длительной антигенемией при лучевой и химиотерапии, подавляющей Т-клеточное звено лимфоцитов. Следует отметить, что антитела участвуют в образовании иммунных комплексов, высокий уровень которых может вызвать нарушение трофики тканей и, как следствие, привести к ее деструкции.

Следует отметить, что существует конкурентные отношения ГЗТ и антителиобразования. Мы уже отмечали, что высокий уровень антител угнетает клеточный ответ на специфический антиген. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что протекание туберкулезного процесса более благоприятно, если выражены клеточные реакции и низкий уровень антител, и наоборот, для прогрессирующей формы туберкулеза характерны сниженная выраженность клеточных реакций и высокий уровень антител [19].

В последние годы появились так называемые «быстрые» тесты, основанные на появлении окрашенных полосок на бумажных носителях при нанесении на них капли крови исследуемых пациентов с наличием туберкулезных изменений [21, 23].

Нами были проведены исследования тестов, предложенных некоторыми фирмами. Установлено, что при обследовании больных с установленным туберкулезом, реакции положительные в 65–80 % случаев, у здоровых лиц — в 20–30 %, при неспецифической патологии — 30–40 %. Эти данные свидетельствуют о том, что эти тесты не обладают 100 % специфичностью. Мы полагаем, диагностическое значение их на ранних

стадиях захворювання, особливо у дітей, буде невисоким. Но цей наш висновок не категоричен — необхідно накоплення більшого матеріала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах, М. М., Повышенная чувствительность замедленного типа и инфекционный процесс [Текст] / М. М. Авербах, В. Я. Гергерт, В. И. Литвинов // Москва: Медицина, 1974. — 248 с.
2. Авербах, М. М. Иммунология и иммунопатология туберкулеза [Текст] / М. М. Авербах // Москва: Медицина, 1976. — 300 с.
3. Авербах, М. М. Иммуногенетика инфекционных заболеваний [Текст] / М. М. Авербах, А. М. Мороз, А. С. Апт, Б. В. Никоненко // Москва: Медицина, 1978. — 254 с.
4. Адамбеков, Д. А. Субпопуляции Т-лимфоцитов при туберкулезе у лиц пожилого и старческого возраста [Текст] / Д. А. Адамбеков // Пробл. туберкулеза — 1993. — № 2. — С. 51–53.
5. Беклемишев, Н. Д. Инфекционная аллергия [Текст] / Н. Д. Беклемишев // Алма-Ата: Наука, 1968. — 375 с.
6. Гергерт, В. А. Цитокины в иммунопатогенезе туберкулеза легких [Текст] / В. А. Гергерт, Г. А. Космиади, З. П. Абрамова // Пробл. туберкулеза — 1995. — № 1. — С. 32–35.
7. Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология [Текст] / Г. Н. Дранник // Киев. — 2010. — 547 с.
8. Иммунодефицитные состояния [Текст] / Под ред. В. С. Смирнова, И. С. Фрейдлина // Санкт-Петербург: Фолиант, 2000. — 561 с.
9. Криштафович, А. А. Оценка функциональной активности слизистой оболочки бронхов при туберкулезе и других заболеваниях органов дыхания [Текст] / А. А. Криштафович, Т. В. Пучкова // Пробл. туберкулеза. — 2003. — № 10. — С. 17–20.
10. Мельник, В. М. Туберкулиновая чувствительность у больных туберкулезом детей раннего и дошкольного возраста [Текст] / В. М. Мельник, Л. И. Миколышин // Пробл. туберкулеза. — 2003. — № 8. — С. 5–7.
11. Покровский, В. И. Иммунология бактериальных инфекций. [Текст] / В. И. Покровский, Д. А. Адамбеков, В. И. Литвинов // Москва–Бишкек: Медицина, 1994. — Т. 2. — 340 с
12. Селизарова, Е. М. Активный туберкулез бронхов при туберкулезе органов дыхания [Текст] / Е. М. Селизарова, Д. С. Судомоин, И. А. Табанакова // Пробл. туберкулеза. — 2003. — № 10. — С. 16–17.
13. Сепиашвили, Р. И. Апоптоз в иммунологических процессах. [Текст] / Р. И. Сепиашвили, М. Г. Шубич, Н. В. Колесникова // Аллергология и иммунология. — 2000. — № 1. — С. 15–23.
14. Спивак, Н. Я. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов. [Текст] / Н. Я. Спивак, Л. Н. Лазаренко, О. Н. Михайленко // Киев: Фитоцентр, 2002. — 164 с.
15. Хоменко, А. Г. Повышенный апоптоз иммунокомпетентных клеток как один из возможных механизмов в развитии иммунодефицита у больных остро прогрессирующим туберкулезом [Текст] / А. Г. Хоменко, Л. В. Ковальчук, В. Ю. Мишин // Пробл. туберкулеза. — 1996. — № 6. — С. 6–10.
16. Чернушенко, Е. Ф. Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Укр. пульмонолог. журн. — 2003. — № 2. — С. 94–96.
17. Чернушенко Е. Ф. Диагностика вторичных иммунодефицитных состояний [Текст] / // Журн. практичного лікаря. — 2000. — №1. — С. 6–11.
18. Чернушенко, Е. Ф. Иммунодиагностика туберкулеза [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Журн. практичного лікаря. — 2000. — № 6. — С. 5–9.
19. Чернушенко, Е. Ф. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких. [Текст] / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова // Киев: Здоров'я, 1981. — 206 с.
20. Чернушенко, Е. Ф. Принципы иммунодиагностики и иммунотерапии при заболеваниях легких [Текст] / Е. Ф. Чернушенко, Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонолог. журн. — 2000. — № 2. — С. 5–8.
21. Чернушенко, Е. Ф. Иммунологические методы в диагностике туберкулеза. [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Лабораторная диагностика. — 2005. — № 2. — С. 63–66.
22. Чернушенко, Е. Ф. Актуальные проблемы фтизиоиммунологии [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Журнал Академии мед. наук. — 2004. — Т. 10. — № 2. — С. 352–357.
23. Чернушенко, К. Ф. Протитуберкулезный иммунитет [Текст] / К. Ф. Чернушенко // Лабораторна діагностика. — 2001. — № 2. — С. 3–7.
24. Abel, B. Toll-like receptor 4 expression is required to control chronic Mycobacterium tuberculosis infection in mice [Text] / B. Abel, N. Thieblemont, V. J. Quesniaux et al. // J. Immunol. — 2002. — Vol. 169, № 6 — P. 3155–3162.
25. Allison, J. P. The structure, serology and function of the T-cell antigen receptor [Text] / J. P. Allison, L. Lanier // Annual. Rev. Immunol. — 1987. — № 5. — P. 503–540.
26. Edwards, D. The immunology of mycobacterial diseases [Text] / D. Edwards, C. H. Kirpatrick // Amer. Rev. Resp. Dis. — 1986. — Vol. 134. — P. 1062–1071.
27. Elgert, K. D. Immunology: understanding the immune system. [Text] / K. D. Elgert // New York: Wiley Liss. Ink., 1996. — 468 p.
28. Garlanda, C. Non-redundant role of the long pentraxin PTX3 in anti-fungal innate immune response [Text] / C. Garlanda, E. Hirsch Bozza S. et al. // Nature. — 2002. — Vol. 420(6912). — P. 182–186.
29. Jorgesen, J. L. Molecular components of T-cell recognition [Text] / J. L. Jorgesen, P. A. Reay, E. W. Ehrlich, M. Davis // Annual. Rev. Immunol. — 1992. — Vol. 10. — P. 835–873.
30. Manca, C. Differential monocyte activation underlies strain-specific Mycobacterium tuberculosis pathogenesis [Text] / C. Manca, M. B. Reed, S. Freeman et al. // Infect. Immun. — 2004. — Vol. 72(9). — P. 5511–5514.
31. Marrack, P. The T-cell and its receptor [Text] / P. Marrack, J. Kappler // Sci. Am. — 1986. — № 2. — P. 36–45.
32. Mastroeni, P. Immunity to systemic Salmonella infections [Text] / P. Mastroeni // Curr. Mol. Med. — 2002. — Vol. 2(4). — P. 393–406.
33. Philpott, D. J. The role of Toll-like receptors and Nod proteins in bacterial infection [Text] / D. J. Philpott, S. E. Girardin // Mol. Immunol. — 2004. — Vol. 41(11). — P. 1099–1108.
34. Quesniaux, V. Toll-like receptor pathways in the immune responses to mycobacteria [Text] / V. Quesniaux, C. Fremont, M. Jacobs et al. // Microbes Infect. — 2004. — Vol. 6(10). — P. 946–959.
35. Roitt, I. Immunology. [Text] / I. Roitt, D. K. Male, J. Brostoff // Amsterdam: Elsevier Sci., 2001. — 440 p.
36. Springer, T. A. Adhesion receptors of the system [Text] / T. A. Springer // Nature. — 1990. — Vol. 346. — P. 425–434.
37. Taramelli, D. Production of cytokines by alveolar and peritoneal macrophages stimulated by Aspergillus fumigatus conidia or hyphae [Text] / D. Taramelli, M. G. Malabarba, G. Sala // J. Med. Vet. Mycol. — 1996. — Vol. 34(1). — P. 49–56.
38. Wang, J. E. Involvement of CD14 and toll-like receptors in activation of human monocytes by Aspergillus fumigatus hyphae [Text] / J. E. Wang, E. A. Warris, P. F. Ellingsen et al. // Infect. Immun. — 2001. — Vol. 69. — P. 2402–2406.