

УДК 616.24-002.5-092:612.017.1

С. О. Черенько

ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Імунопатогенез туберкульозу легень

Ключові слова: імунопатогенез туберкульозу, порушення імунної системи при прогресуючих формах туберкульозу.

Туберкульоз належить до групи захворювань, що характеризується проявами хронічного грануломатозного запалення імунного генезу внаслідок довготривалої реакції на персистуючий в органах та тканинах збудник туберкульозу. Імунокомпетентні клітини є головними учасниками протитуберкульозного захисту, формуючи специфічну гранульому, яка є, перш за все, ізолятором збудника інфекції і наслідків його дії [39]. У туберкульозній гранульомі з казеозом у центрі і двома клітинними шарами, утвореними епітеліоїдними клітинами, моноцитами, гістіоцитами, гігантськими багатоядерними клітинами Пирогова–Ланганса, Т- і В-лімфоцитами, плазмочитами і фібробластами. Збудник туберкульозу у вигляді класичної паличковидної форми, L-форм і ультрамалих форм може зберігатися багато років, зумовлюючи протитуберкульозний імунітет (до 30–50 мікробів в одному макрофагу) [2, 32]. Центральною ланкою протитуберкульозного захисту є взаємодія імунокомпетентних клітин, що мають маркер CD4⁺ (Т-хелпери/індуктори – Th-1, тканинні і мобільні макрофаги) та цитолітичні CD8⁺ лімфоцити. Стимульовані CD4⁺ лімфоцити (Th-1) секретують макрофаготронні цитокіни (гамма-інтерферон, інтерлейкіни – IL-2 і IL-12), що активують фагоцитоз макрофагів (Мф) і моноцитів [11, 29, 46].

Клітинний склад туберкульозної гранульоми динамічний на різних стадіях її виникнення та інволюції. Перша реакція макроорганізму на збудник туберкульозу не має типових морфологічних ознак. Спочатку спостерігається порушення мікроциркуляції з розвитком ексудації та локальною міграцією нейтрофільних гранулоцитів (Нц) та Мф у тканини – доімунна гранульома [2]. В результаті взаємодії цих клітин із мікобактеріями туберкульозу (МБТ) для захисного процесу стримування розмноження збудника туберкульозу залучаються інші імунокомпетентні клітини, в тому числі ті, що мають рецептор CD4⁺ та CD8⁺, внаслідок чого запалення набуває продуктивного характеру – виникає класична

туберкульозна гранульома [25, 32]. Внутрішньоклітинні мікроорганізми здатні вижити в уражених клітинах, порушуючи механізми знищення, притаманні цим клітинам. Проте такі мікроорганізми не можуть завадити Мф перетравлювати невеликі фрагменти антигенів і експонувати їх на своїй поверхні [24]. У клітинній імунній відповіді Мф посідає місце антигенперероблюючої (процесуючої) та антигенпредставляючої (презентуючої) клітини [32]. CD8⁺ лімфоцити взаємодіють із клітинами, які містять паразити.

Субпопуляція лімфоцитів (Лф), а саме Т-хелпери (Th-0), підготовлена даним антигеном, буде впізнавати комбінацію з антигену та молекул класу II головного комплексу гістосумісності (Ia-антиген) на поверхні Мф та зв'язуватися з нею, а потім продукувати різноманітні розчинні фактори – лімфокіни, які активують CD8⁺ лімфоцити і Мф, запускаючи пошкоджені раніше мікробіцидні механізми Мф, та викликати загибель внутрішньоклітинних мікроорганізмів [7, 30]. За останні роки одержані дані про існування гетерогенності Т-хелперів (Th-1, -2) [25]. Так, Th-1 визначають спрямованість імунітету за клітинним типом, тоді як Th-2 – за гуморальним [42]. Оцінка фізіологічних властивостей Th-1 показує, що їм притаманні хелперні функції для розвитку цитотоксичних Т-клітин (CD8⁺) та В-Лф для продукції останніми імуноглобулінів (Ig), тоді як Th-2 проявляють себе як хелпери для продукції В-Лф усіх класів імуноглобулінів [39].

Антитілоутворення – невід'ємний компонент набутого протитуберкульозного імунітету. Як відповідь на перебування мікобактерій в організмі відбувається активна продукція антитіл до різноманітних компонентів мікробної клітини [26]. Антитіла, які виробляються в процесі імунної відповіді, можуть тривало залишатися на поверхні імунокомпетентних клітин. Найменшою специфічністю відрізняються Ig класу М та А. IgM присутні в організмі здорової людини ще до зустрічі з антигеном.

Вони формують пул природних антитіл та є антиген-розпізнавальними рецепторами В-Лф [37]. IgM відіграють виключно важливу роль в початковій фазі запалення. Найбільше значення в захисті організму від інфекцій відіграє IgG, він становить близько 70 % імуноглобулінового складу крові [5].

Антитіла беруть активну участь в імунній відповіді на різних її етапах [37]. Зокрема, цитотоксичні антитіла (опсоніни) сприяють підготовці та посиленню фагоцитарної активності макрофагів. Якщо організм не здатний знищити мікобактерії, тоді в результаті хронічного Т-залежного запалення на місці звільнення антигену відбувається накопичення великої кількості Мф, які виділяють фіброгенні фактори та стимулюють утворення грануляційної тканини і фіброзу [10].

Таким чином, фагоцитуючі клітини можуть «звільнитися» від збудника захворювання, але для цього вони повинні досягти певного рівня активації [2]. Активация клітин, набуваючи спершу захисного характеру, надалі може перетворитися на агресивний фактор, оскільки крім прямого руйнівного впливу на хід тканинних процесів надлишок вільних радикалів може спонукати значні порушення та декомпенсацію і в інших системах організму. Відомо, що від пошкодження активними формами кисню тканини організму захищені складною антиоксидантною системою, яка включає комплекс клітинних та плазматичних факторів [24].

Клітини субпопуляції Th-0 продукують основні цитокіни як Th-1, так і Th-2-типу та вважаються попередниками Th-1 та Th-2. Цитокіни, що секретуються одним типом Т-хелперів, суттєво впливають на іншу субпопуляцію, пригнічуючи їх диференціацію та ефекторні функції [36]. Слід зазначити, що протягом багатьох років в імунології панувала точка зору, що клітинами-супресорами є CD8⁺ Лф. На даний час вважають, що спеціальних клітин, функціями яких було б тільки пригнічення імунної відповіді, не існує, через продукцію цитокінів із протилежним характером дії Th-1 пригнічують функції Th-2 і стримують розвиток гуморальної імунної відповіді, а Th-2 пригнічують прояв функцій Th-1 і підтримку реакцій хронічного запалення [42, 44, 47]. Іншими словами, Th-1 є супресорами для Th-2 і навпаки [48]. Ця динамічна рівновага функцій Th-1 і Th-2 забезпечує велику гнучкість і пластичність імунної відповіді. Так наприклад, γ -інтерферон (IFN- γ) інгібує проліферацію Th-2, а IL-10 пригнічує синтез цитокінів хелперами 1-го типу [49]. З іншого боку, одночасне включення функцій Th-1 і Th-2 гальмує розвиток будь-якої форми імунної відповіді і призводить до зовнішніх ознак імунологічної недостатності [23, 35, 50]. Імунітет типів 1 та 2 не суворо відповідає клітинно-опосередкованому та гуморальному імунітету, тому що Th-1 стимулюють помірний рівень антитілоутворення, а Th-2 активно пригнічують фагоцитоз [41, 50].

На даний момент накопичилося достатньо фактів, які свідчать про те, що патологічні відхилення імунної відповіді пов'язані з порушеннями у продукції цитокінів. Контроль за *M. tuberculosis* здійснюється завдяки широкому спектру імунокомпетентних клітин та цитокінам,

які вони продукують [27]. Показано, що тривалий контроль над мікобактеріальною інфекцією пов'язано не тільки з підвищенням реакції Th-1, але також і з інгібіцією реакції Th-2 [19].

Розвиток механізмів захисту при мікобактеріальному інфекційному процесі зв'язують з такими цитокінами, як фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- α) [38]. У сироватці крові здорових людей TNF- α практично не визначається. Він є критичним цитокіном для контролю за мікобактеріальною інфекцією, його роль не може виконуватися іншими цитокінами. Його рівень зростає при інфікуванні, знаходженні в організмі бактеріальних ендотоксинів [8]. TNF- α бере участь у розвитку імунної відповіді як ко-фактор ростових цитокінів, що зумовлюють проліферацію В- і Т-Лф, підсилює тимус-залежне антитілоутворення, пригнічує гормональну замісну терапію, має цитотоксичну дію та здатність індукувати апоптоз, перешкоджає формуванню імунологічної толерантності, бере участь у морфогенезі лімфоїдних органів [27, 46]. TNF- α важливий і на етапі активації макрофагів, і на етапі міграції клітин у вогнище запалення. Нейтралізація цього цитокіну призводить до втрати контролю за розвитком хронічної інфекції. У людей зі зниженим рівнем цього цитокіну підвищується чутливість як до туберкульозу, так і до інших інфекційних хвороб [13, 38]. Фактори некрозу пухлин відіграють важливу роль у формуванні гранульоми і протиінфекційного захисту при колонізації *M. tuberculosis* та контролі за наслідком інфекції. В період запуску запалення TNF- α активує ендотелій, підвищує експресію молекул адгезії на ендотеліальних клітинах і сприяє адгезії лейкоцитів до ендотелію, активує лейкоцити (гранулоцити, моноцити, лімфоцити), індукує продукцію інших прозапальних цитокінів, що мають синергічну з TNF- α дію: IL-1, IL-6, IL-8, IFN- β , гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор (ГМ-КСФ) [33]. Є дані, що TNF- α може бути маркером ризику прогресування активного процесу. Збільшений синтез TNF- α може викликати імунопатологію, але його нейтралізація реактивує латентні та хронічні інфекції [46].

Сімейство інтерферонів – це група секреторних глікопротеїдів, які поділяються на 2 основних типи. Перший тип включає IFN- α (лейкоцитарний), IFN- β (фібробластний), IFN γ . Основні їх біологічні властивості – пригнічення реплікації вірусів та клітинної проліферації. До 2-го типу відноситься IFN- γ (імунний інтерферон), який утворюється при стимуляції Т-лімфоцитів різними антигенами [14, 51] і є ключовим цитокіном клітинної імунної відповіді та інгібітором гуморальної імунної відповіді [31]. Система інтерферонів сприяє дозріванню Т-Лф, підвищує експресію рецепторів до IL-12, IL-18, посилює продукцію IFN- γ NK- та Т-клітинами, посилює експресію генів I та II класів головного комплексу гістосумісності [37, 47]. IFN- γ стимулює макрофагальну функцію та регулює баланс цитокінів у ході імунної відповіді [15, 31].

Головна протективна роль при туберкульозній інфекції належить, у першу чергу, Мф та Лф [30, 39, 40]. Мф властива поліфункціональність в регуляції багатьох систем

організму. Їх імунорегуляторні можливості реалізуються шляхом продукції і секреції цитокінів, а також за допомогою експресії на клітинній мембрані рецепторів для значених та інших цитокінів [35, 36]. Завдяки цьому цитокіні модулюють властивості і активність Мф, а Мф контролюють роботу цитокінової регуляторної мережі [34]. Серед основних цитокінозалежних функцій моноцитів/макрофагів виділяють: гемопоетичну, імуностимулюючу, прозапальну, імуносупресивну та протизапальну [34].

Макрофагальні цитокіни беруть участь в неспецифічному ланцюгу протитуберкульозного захисту організму. Так, цитокіни IL-1, TNF, IL-6, IL-8, IFN- α сприяють хемотаксису клітин запалення, збільшують їх адгезивність до ендотелію капілярів, що оточують місце проникнення патогену, активують мікробіцидність і цитотоксичність Мф і лейкоцитів, перешкоджають поширенню збудника хвороби в організмі шляхом тромбування капілярів, підвищують температуру тіла, зменшують поріг реактивності центральної нервової системи, викликають продукцію гострофазних білків, активують гормони гіпоталамо-гіпофізарної системи, сприяють неоваскуляризації та утворенню рубцевої тканини [33]. Являючись хемоатрактантами для гранулоцитів, TNF та IL-8 забезпечують їх міграцію у вогнище запалення, де ці самі цитокіни активують функції нейтрофільних гранулоцитів: фагоцитоз, окислювальний вибух, дегрануляцію із секрецією лізосомальних ферментів і бактеріцидних факторів [38].

Практично всі з відомих нині цитокінів прямо чи опосередковано модулюють функцію Мф, а цитокіни макрофагального походження (IL-1 α та β , TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, GM-KCF та ін.) регулюють, у свою чергу, функціональну активність імункомпетентних клітин та клітин іншого походження [16, 34]. В процесі фагоцитозу та презентації антигену лімфоцитам макрофаги починають продукувати прозапальні цитокіни (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , IFN- γ та ін.), від спектра продукції, рівня секреції, рецепції та взаємодії між собою та з клітинами-мішенями залежить динаміка розвитку патологічного процесу [22, 38]. Прозапальні цитокіни здійснюють активуючий вплив на нові популяції клітин, залучаючи їх у вогнище запалення – моноцити, нейтрофіли, природні кілери [33].

У протитуберкульозному захисті важливу роль відіграють і нейтрофільні гранулоцити (Нг). В системі клітинної кооперації вони – перша лінія захисту організму від проникнення в нього бактеріальних агентів, в тому числі *M. tuberculosis* [12]. Зараження нейтрофілоцитів МБТ викликає їх швидку загибель через апоптоз, який є важливим захисним механізмом, зумовлює видалення заражених клітин з вогнища запалення та посилює активність тканинних макрофагів [1]. В тканинах нейтрофільні гранулоцити функціонують тільки при взаємодії з іншими клітинними елементами – мононуклеарними фагоцитами, тобто тканинною ефекторною одиницею є не нейтрофільний чи мононуклеарний фагоцит, а функціональний клітинний домен із нейтрофілоциту та макрофагу [40]. Активовані Нг здатні синтезувати

широкий спектр цитокінів, які беруть участь у кооперативній взаємодії клітин імунної системи, проявляючи паракринну (на макрофаги) та аутокринну (на Нг) дію. З'ясовано, що Нг, які піддаються каскадному впливу різних цитокінів, здатні змінювати свій кількісний та субпопуляційний склад, перебудовувати свою функціональну активність, продукувати численні медіатори запальних реакцій, за допомогою яких вони чинять імунорегуляторний вплив на компетентні імуніцити, активно втручаючись у роботу системного та місцевого імунітету [18]. Описані, зокрема, синтез і продукція активованими Нг IL-1 α та IL-1 β , IL-3, TNF- α , IL-4, IL-8, IL-6, IL-12, IFN- γ , Г-КСФ, GM-КСФ [40].

Продукція цитокінів у хворих на туберкульоз легень тісно пов'язана з особливостями перебігу процесу. У хворих з найбільш тяжким перебігом туберкульозу легень відбуваються глибокі цитоморфологічні і функціональні порушення клітинної та гуморальної ланок імунної системи, наслідком чого є значне уповільнення процесів регресії патологічних змін у легенях [9]. Прозапальні цитокіни IL-1, -6, які синтезують макрофаги, забезпечують формування гранульоми та елімінації збудника [32]. Продукція протизапальних цитокінів, таких як IL-4, у відповідь на *M. tuberculosis* можуть уповільнити імунну відповідь та обмежити ушкодження тканини легень внаслідок гальмування надмірної запальної реакції [43]. Якщо продукція цього цитокіну буде надмірною, виникає прогресування туберкульозу через недостатню імунну запальну відповідь [28]. IL-2 є важливим прозапальним цитокіном, який стимулює проліферацію та диференціювання активованих Т-лімфоцитів в ефекторні Th-лімфоцити або цитотоксичні клітини, стимулює природні кілери [37]. Баланс між запаленням та протективною імунною відповіддю визначає прогноз туберкульозної інфекції. В цьому контексті підвищення рівня IFN- γ для утримання достатнього рівня TNF- α визначає кращий прогноз захворювання.

За іншими даними цитокіновий профіль вірогідно не розрізняється у хворих з різними клінічними формами туберкульозу легень, типами запальної реакції і не залежить від наявності бактеріовиділення. На думку авторів, підвищення рівнів IL-2 і IL-4 при туберкульозі свідчить про участь в імуногенезі як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету [42]. При розвитку процесу відбувається диференціація імунної відповіді, що приводить до значної дисперсії показників. За даними деяких авторів, у сироватці крові хворих на туберкульоз середній вміст IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α і IFN- γ перевищував такий в контрольній групі здорових осіб [45].

Чернушенко К. Ф. та співавтори вивчали зміни у системному імунітеті, які відбуваються при прогресуючих формах туберкульозу. При порівнянні показників імунітету у хворих на прогресуючий туберкульоз і у пацієнтів зі звичайним його перебігом автори встановили, що прогресування процесу відбувається на фоні нейтрофілоцитозу, вірогідно більш високого імунорегуляторного індексу, пригнічення проліферативної активності Т-лімфоцитів у відповідь на конканавалін А, вірогідно більш високої концентрації IgA та циркулюючих імунних

комплексів. Прогресування туберкульозного процесу на відміну від звичайного його перебігу супроводжується негативною реакцією Лф у відповідь на туберкулін на фоні високого рівня антитіл, які інгібують реакцію імунокомпетентних клітин на специфічний антиген. Під його впливом спостерігається активація метаболічних процесів в фагоцитуючих клітинах. Повторне імунологічне дослідження виявило, що порушення в імунній системі зберігаються, що зумовлює стійкість прогресування туберкульозного процесу [19, 21].

Проводяться дослідження особливостей цитокінового профілю від особливостей перебігу лікарсько-стійкого талікарсько-чутливого туберкульозу легень. Підвищення продукції IFN- γ і IFN- α більш виражене при лікарсько-чутливій, ніж при резистентній формі. Концентрація TNF- α і IL-2 у супернатантах культуральних суспензій (базальна і після стимуляції клітин мітогенами) у хворих на туберкульоз легень до і в процесі лікування знижується. TNF в більшому ступені знижено у пацієнтів з лікарсько-чутливим туберкульозом легень, IL-2 – у хворих із лікарсько-стійким варіантом. Аналогічні дані були отримані Новіцьким В. В. та співавторами [4]. Дисбаланс продукції цитокінів лімфоцитами крові у хворих виявляється шляхом зниження секреції IL-2 (більш вираженою при лікарсько-стійкому варіанті туберкульозного процесу), підвищення продукції INF- γ (більш значимому при лікарсько-чутливій формі), підвищення рівнів IL-10 та IL-6 [42].

Дисемінований туберкульоз легень у хворих з полірезистентними МБТ супроводжується більш низькими показниками проліферативної активності лімфоцитів, рівнями CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, CD25⁺ клітин, а також концентрації IL-8 у сироватці крові, ніж у хворих із МБТ, стійкими не більше ніж до одного препарату [17]. У них вища продукція протитуберкульозних антитіл та імуноглобулінів класів А, М, G. Вираженість факторів імунітету при цій формі туберкульозу перебуває в тісному взаємозв'язку з профілем медикаментозної резистентності МБТ. У хворих з мультирезистентним туберкульозом імунна відповідь розвивається переважно за гуморальним типом [19].

Підсумовуючи вищевикладене, слід зазначити, що різноманітні зміни у стані систем гуморально-клітинної регуляції первинно є реакціями захисту, адаптації чи компенсації, тому певні порушення стану імунітету (реактивні, компенсаторні, стійкі) відзначають у всіх хворих на туберкульоз залежно від стадії та перебігу захворювання [6, 44, 49]. Водночас, перебіг та завершення захворювання багато в чому залежать від синтезу, дії мікробіцидних та цитотоксичних факторів фагоцитів [49]. При сприятливому перебігу на фоні ефективної хіміотерапії у осіб без інших супутніх хронічних захворювань відбувається нормалізація більшості показників імунної системи після 2–4 місяців від початку захворювання [51]. Розвитку імунодефіцитного стану у хворих на туберкульоз легень сприяє ряд факторів: вихідна низька реактивність макроорганізму, неефективна хіміотерапія через медикаментозну резистентність, наявність супутніх захворювань, які супроводжуються імунними

порушеннями, дихальна недостатність та гіпоксія [4]. Зростає кількість хворих, які не піддаються лікуванню протитуберкульозними препаратами, що призводить до прогресування захворювання та смерті хворих.

У зв'язку з цим набуває особливої уваги проблема лікування та прогнозування несприятливого (прогресуючого) перебігу туберкульозу легень. За результатами проведених досліджень встановлено, що у 70 % хворих на прогресуючий туберкульоз легень зареєстровано зміни у різних ланках імунної системи, виділено 4 варіанти імунних порушень, а також виявлено залежність цих порушень від наявності та ступеня клінічної інтоксикації [21]. Застосування імунокоригуючих препаратів у комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень значно поліпшує результати терапії [20].

На численних літературних даних розкрито імунопатогенез туберкульозу легень. У всіх хворих на туберкульоз визначають порушення в імунній системі залежно від стадії та перебігу захворювання. В більшості випадків у осіб без обтяжливих факторів і при своєчасному ефективному лікуванні ці зміни мають реактивний компенсаторний характер, стан імунної системи відновлюється. Імунопатологічні зміни, які були до захворювання на туберкульоз або розвинулися на фоні тяжкого перебігу захворювання та неефективного лікування, сприяють прогресуванню патологічного процесу в легенях і негативним наслідкам. Контроль стану імунної системи необхідний для своєчасної діагностики стійких порушень та призначення імунокоригуючої терапії.

Література

1. *Апоптоз* нейтрофілоцитів та його роль в патогенезі запальних процесів в легенях туберкульозного та неспецифічного генезу [Текст] / І. Ф. Ільїнська та ін. // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № 2. – С. 32–38.
2. *Еремеев, В. В.* Взаимодействие макрофаг-микобактерия в процессе реакции микроорганизма на туберкулезную инфекцию [Текст] / В. В. Еремеев, К. Б. Майоров // Пробл. туберкулеза. – 2002. – № 3. – С. 54–57.
3. *Ільїнська, І. Ф.* Інфікованість мікобактеріями туберкульозу та індукований ними апоптоз фагоцитуючих клітин [Текст] / І. Ф. Ільїнська, О. М. Зубрійчук // Укр. пульмонол. журн. – 2009. – № 2. – С. 33–36.
4. *Імунний статус* больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии [Текст] / В. В. Новицкий и др. // Иммунология. – 2007. – № 9. – С. 28–30.
5. *Петренко, В. І.* Рівень специфічних та загальних імуноглобулінів як ознака типу імунної відповіді у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / В. І. Петренко, Ю. А. Варченко, Т. В. Малинівська // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 2. – С. 42–45.
6. *Петренко, В. І.* Регуляція специфічного клітинного імунітету у дорослих хворих з уперше діагностованим туберкульозом легень [Текст] / В. І. Петренко, Ю. А. Варченко // Туберкульоз, легенева хвороба, ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 1. – С. 47–55.
7. *Пичугин, А. В.* Апоптоз клеток иммунной системы при туберкулезной инфекции [Текст] / А. В. Пичугин // Пробл. туберкулеза и заболеваний легких. – 2005. – № 12. – С. 3–7.
8. *Продукция* фактора некроза опухолей α и интерлейкина-1 β у больных туберкулезом легких в зависимости от течения процесса и особенностей иммунитета [Текст] / Б. Е. Кноринг и др. // Пробл. туб. – 1996. – № 5. – С. 35–39.

9. *Продукція деяких цитокінів та її залежність від стану імунної системи у хворих на туберкульоз легенів* [Текст] / К. Ф. Чернушенко [та ін.] // *Імунологія та алергологія*. – 2007. – № 4. – С. 109–110.
10. *Противотуберкулезные IgE-антитела (II часть). Исследование концентрации при различных формах туберкулеза* [Текст] / А. Г. Авдиенко и др. // *Пробл. туберкулеза*. – 2002. – № 3. – С. 45–48.
11. *Показатели иммунитета и биологически свойства микобактерий при инфильтративном туберкулезе легких* [Текст] / И. Я. Сахарова и др. // *Пробл. туберкулеза*. – 2005. – № 9. – С. 14–17.
12. *Роль нейтрофилов в регуляции иммунной реактивности и репаративных реакций поврежденной ткани* [Текст] / И. И. Долгушин, А. В. Зурочка, А. В. Чукичев, О. Л. Колесников // *Вестник РАМН*. – 2000. – № 2. – С. 14–17.
13. *Силина, Т. Ю.* Значение фактора некроза опухолей в диагностике и течении туберкулезного процесса [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.26 / Силина Т. Ю. – М., 1994. – 9 с.
14. *Силина, Т. Ю.* Продукция интерферона- γ мононуклеарными клетками крови больных при разных типах течения туберкулезного процесса [Текст] / Т. Ю. Силина, Т. И. Морозова // *Пробл. туберкулеза и болезней легких*. – 2004. – № 10. – С. 19–21.
15. *Силина, Т. Ю.* Интерферон- γ и IgG антитела к *M. tuberculosis* в сыворотке крови больных активным туберкулезом [Текст] / Т. Ю. Силина, Т. И. Морозова // *Пробл. туберкулеза и болезней легких*. – 2004. – № 11. – С. 43–45.
16. *Система цитокинов и болезни органов дыхания* [Текст] / Б. И. Гельцер, Е. В. Маркелова, Е. В. Просекова, Е. А. Кочеткова // *Тер. архив*. – 2002. – № 11. – С. 94–99.
17. *Скрягина, Е. М.* Характеристика Т- и В- лимфоцитов у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / Е. М. Скрягина // *Имунопатология, аллергия, инфектол.* – 2008. – № 4. – С. 49–55.
18. *Спонтанная и стимулированная интерлейкином-2 и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором продукция цитокинов нейтрофильными гранулоцитами здоровых доноров* / А. Р. Тугуз [и др.] // *Имунология*. – 2002. – № 3. – С. 156–158.
19. *Чернушенко, Е. Ф.* Иммунологические и цитогенетические изменения у больных туберкулезом легких [Текст] / Е. Ф. Чернушенко, И. В. Найда, Н. А. Рыжкова // *Лікарська справа*. – 1994. – № 9–12. – С. 105–109.
20. *Чернушенко, Е. Ф.* Принципы иммунодиагностики и иммунотерапии при заболеваниях легких [Текст] / Е. Ф. Чернушенко, Ю. И. Фещенко // *Укр. пульмонол. журн.* – 2000. – № 2. – С. 5–8.
21. *Чернушенко, К. Ф.* Варианты порушень імунної системи при захворюваннях легень [Текст] / К. Ф. Чернушенко // *Перінатологія та педіатрія*. – 2002. – № 3. – С. 117.
22. *Шаповалов, В. П.* Роль цитокінів у локальній регуляції специфічного запалення у хворих на деструктивний туберкульоз легень // *Укр. пульмонол. журн.* – 2006 – № 2. – С. 53–55.
23. *Activation of CD8+ T-cells by mycobacterial vaccination protects against pulmonary tuberculosis in absence of CD4+ T-cells* [Text] / J. Wang et al. // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 173. – P. 4590–4597.
24. *Adams, L. B.* Regulation of murine macrophage effector functions by Lipoarabinomannan from Mycobacterial strains with different degrees of virulence [Text] / L. B. Adams, Y. Fukutumi // *Infect. Immunol.* – 1993. – Vol. 61. – P. 4173–4176.
25. *Antimicrobial activity of MHC class I-restricted CD8+ T-cells in human tuberculosis* [Text] / S. Cho et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2000. – Vol. 97. – P. 12210–12215.
26. *Auto-Antibody Profiles in Patients with Active Pulmonary Tuberculosis* [Text] / O. Elkayam, D. Caspi, M. Lidgi, R. Segal // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2007. – Vol. 11, № 3. – P. 306–310.
27. *Boras, Z.* Cytokine profile of t lymphocytes from peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid in patients with active pulmonary tuberculosis [Text] / Z. Boras, A. Juretić, A. Gargo, Lj. Pavelić // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 76, № 8. – P. 238–242.
28. *Buccheri, S.* IL-4 Depletion Enhances Host Resistance and Passive IgA Protection against Tuberculosis Infection in BALB/c Mice [Text] / S. Buccheri, R. Reljic, N. Caccamo // *Eur. J. of Immunology*. – 2007. – Vol. 37, № 3. – P. 729–737.
29. *CD4(+) T cell clones producing both interferon-gamma and interleukin-10 predominate in bronchoalveolar lavages of active pulmonary tuberculosis patients* [Text] / F. Gerosa et al. // *Clin. Immunol.* – 1999. – Vol. 92, № 3. – P. 224–234.
30. *CD8+ T-cells from lungs of Mycobacterium tuberculosis infected mice express perforin in vivo and lyse infected macrophages* [Text] / N. V. Serbina // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 165. – P. 353–363.
31. *Chackerian, A.* Gamma Interferon-Producing CD4+ T Lymphocytes in the Lung Correlate with Resistance to Infection with Mycobacterium tuberculosis [Text] / A. Chackerian, T. Perera, S. Behar // *Infection and Immunity*. – 2001. – Vol. 69, № 4. – P. 2666–2674.
32. *Chemokine/cytokine production by mononuclear cells from human lymphoid tissues and their modulation by Mycobacterium tuberculosis antigens* [Text] / N. V. Serbina, V. Lazorevic, J. L. Flynn // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – P. 6991–7000.
33. *Changes of proinflammatory cytokines and their receptors in serum from patients with pulmonary tuberculosis* [Text] / S. Tang et al. // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. – 2002. – Vol. 25, № 6. – P. 325–329.
34. *Correlation between the kinetics of Th-1/Th-2 cells and pathology in a murine model of experimental pulmonary tuberculosis* [Text] / R. Hernandez-Pando, H. Orozco, A. Sampieri et al. // *J. Immunology*. – 1996. – Vol. 89. – P. 26–30.
35. *Cytokine production in NK and NKT cells from Mycobacterium tuberculosis infected patients* [Text] / M. Kulpraneet, S. Sukwit, K. Sumransurp et al. // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. – 2007. – Vol. 38, № 2. – P. 370–375.
36. *Cytokine profile of T lymphocytes from peripheral blood and bronchoalveolar lavage in patients with active pulmonary tuberculosis* [Text] / Z. Boras, A. Juretic, A. Gargo et al. // *Scand. J. Immunol.* – 2007. – Vol. 65, № 3. – P. 257–264.
37. *Dynamic relationship between IFN- γ and IL-2 profile of Mycobacterium tuberculosis-specific T Cells and antigen load* [Text] / K. A. Millington et al. // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178, № 8. – P. 5217–5226.
38. *Ehlers, S.* Tumor necrosis factor (TNF) in host defence against tuberculosis [Text] / S. Ehlers // *Ann. Rheum. Diseases*. – 2003. – Vol. 6, № 2. – P. 37–42.
39. *Ferraz, J. C.* Albuquerque M.F. Immune Factors and Immunoregulation in Tuberculosis [Text] / J. C. Ferraz, F. B. Melo // *Brazilian J. Med. Biol. Research*. – 2006. – Vol. 39, № 11. – P. 1387–1397.
40. *Functional characteristics of neutrophils and mononuclear cells from tuberculosis patients stimulated in vitro with heat killed M. tuberculosis* [Text] / G. Fiorenza, M. A. Farroni, C. Bogue et al. // *Arch. Med. Res.* – 2007. – Vol. 38, № 5. – P. 526–533.
41. *Highly discordant T cell responses in individuals with recent exposure to household tuberculosis* [Text] / A. C. Hesselning et al. // *Thorax*. – 2009. – Vol. 64. – P. 840–846.
42. *Imbalance of Th1/Th2 cytokines in patients with pulmonary tuberculosis* [Text] / L. Wang et al. // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. – 2002. – Vol. 25, № 9. – P. 535–537.
43. *Increased Interleukin-4 production by CD8 and Gamma Delta T Cells in health-care workers is associated with the subsequent development of active tuberculosis* [Text] / D. J. Orday, L. Costa, M. Martins et al. // *J. of Infectious Diseases*. – 2004. – Vol. 190, № 4. – P. 756–766.
44. *Increased Th1 and Th2 type cytokine production in patients with active tuberculosis* [Text] / Z.T. Handzel, V. Barak, Y. Altman et al. // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2007. – Vol. 9, № 6. – P. 479–483.
45. *IL-4 depletion enhances host resistance and passive IgA protection against tuberculosis infection in BALB/c mice* [Text] / S. Buccheri et al. // *Eur. J. Immunol.* – 2007. – Vol. 37, № 3. – P. 729–737.
46. *Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists* [Text] / R.S. Wallis et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. [Text]. – Vol. 38. – P. 1261–1265.

47. *Protection* against of *Mycobacterium tuberculosis* infection by CD8+ T-cells required the production of gamma interferon [Text] / R.E. Tascon et al. // *Infect. Immun.* – 1998. – Vol. 66. – P. 830–834.

48. Rook, G. A. Th2 cytokines in susceptibility to tuberculosis [Text] / G. A. Rook // *Curr. Mol. Med.* – 2007. – Vol. 7, № 3. – P. 327–337.

49. Serbina, N. V. CD4+ T-cells are required for the development of cytotoxic CD8+ T-cells during *Mycobacterium tuberculosis* infection [Text] / N. V. Serbina, V. Lazorevic, J. L. Flynn // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – P. 6991–7000.

50. Serbina, N. V. CD8+ participate in the memory immune response to *Mycobacterium tuberculosis* [Text] / N. V. Serbina, J. L. Flynn // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 69. – P. 4320–4328.

51. Serum concentrations of cytokines in patients with active tuberculosis (TB) and after treatment [Text] / A. Verbon et al. // *Clin. Exp. Immunol.* – 1999. – Vol. 115, № 1. – P. 110–113.

52. The assessment of IFN-gamma and its regulatory cytokines in the plasma and bronchoalveolar lavage fluid of patients with active pulmonary tuberculosis [Text] / M. Morosini et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2003. – Vol. 7, № 10. – P. 994–1000.

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

С. А. Черенько

Резюме. На многочисленных литературных данных раскрыт иммунопатогенез туберкулеза легких. У всех больных туберкулезом определяют нарушения в иммунной системе в зависимости от стадии и течения заболевания. В большинстве случаев у лиц безотягощающих факторов и при своевременном эффективном лечении эти изменения имеют реактивный компенсаторный характер, и состояние иммунной системы восстанавливается. Иммунопатологические изменения, которые были до заболевания туберкулезом или развились на фоне тяжелого течения заболевания и неэффективного лечения, способствуют прогрессированию патологического процесса в легких и неблагоприятным последствиям. Контроль состояния иммунной системы необходим для своевременной диагностики устойчивых нарушений и назначения иммунокорректирующей терапии.

Ключевые слова: иммунопатогенез туберкулеза, нарушения иммунной системы при прогрессирующих формах туберкулеза.

IMMUNEPATHOGENESIS OF PULMONARY TUBERCULOSIS

S. A. Cherenko

Summary. In numerous published data revealed immunopathogenesis of pulmonary tuberculosis. All TB patients have disorders of the immune system, depending on the stage and disease. In most cases, patients without aggravating factors and timely effective treatment these changes are compensatory and immune system is restored. Immunological changes that were before tuberculosis or develop on the background of severe illness and treatment failure contributes to the progression of the pathological process in the lungs, and negative follow up results. It is necessary provide the immune system control for the timely diagnosis of stable disorders and apply immunocorrective therapy.

Key words. Immunopathogenesis of tuberculosis, immune system disorders in patients with progression forms of tuberculosis.