

©видання для лікаря-практика



Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія

*Конференція
«Захворювання
дихальних шляхів»*

Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія

ЗМІСТ

Актуальна тема

Коклюш у взрослых: особенности клиники, диагностики и лечения
С.В. Зайков, П.В. Гришило, А.П. Гришило. 5

Огляд

Острый бронхиолит – насущная проблема педиатрии, детской аллергологии, пульмонологии и общей практики – семейной медицины
Е.Н. Охотникова, Е.В. Шарикадзе, О.Ф. Зарудняя и др. 10

Погляд фахівця

Особенности эволюции иммунопатогенезу лікарсько-стійкого туберкульозу
Л.Д. Тодоріко 16

Озонотерапия в лечении обструктивного бронхита у детей
В.А. Клименко, Е.В. Высоцкая, Е.В. Давиденко 21

Школа клініциста

Дослідження регуляторних імунних механізмів та можливостей їх корекції у дітей, що часто хворіють
В.В. Чоп'як, Г.О. Потьомкіна, І.Й. Кріль та ін. 25

Дифференциальная клинико-лучевая диагностика симптома «матовое стекло»
Э.М. Ходош, В.С. Крутько, П.И. Потейко и др. 32

Рекомендації

Хронічне обструктивне захворювання легені: уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації (2013) 43

Саркоїдоз: уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (2014) 54

Зарубіжний досвід

Порівняння ефективності цетиризину, левоцетиризину й плацебо при лікуванні дітей із цілорічним алергійним ринітом. 64

Медичні журнали для лікаря-практика

Рациональная фармакотерапия
96488
<http://rpht.com.ua>



Нейро News:
психоневрология
и нейропсихиатрия
96489
<http://neuro.health-ua.com>

Практична
ангіологія
94976
<http://angio.health-ua.com>



Клінічна
імунологія.
Алергологія.
Інфектологія
94977
<http://kiai.com.ua>

Острые
и неотложные
состояния
в практике врача
95403
<http://emergency.health-ua.com>



Дитячий лікар
37812
<http://d-l.com.ua>

Медицинские
аспекты
здоровья женщины
95404
<http://mazg.com.ua>



Медицинские
аспекты
здоровья мужчины
89519
www.mazm.com.ua

Адреса:
вул. Світлицького, 35а,
м. Київ, 04123
Тел.: 044 391-31-40



Д.м.н., професор
Л.Д. Тодоріко

Л.Д. Тодоріко, д.м.н., професор,
зав. кафедри фтизіатрії та пульмонології
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Особливості еволюції імунопатогенезу лікарсько-стійкого туберкульозу

Нині загальносвітовою проблемою стає туберкульоз (ТБ) із множинною лікарською стійкістю [2, 8, 9, 48]. Однією з головних причин епідемії мультирезистентного ТБ є сприятливі умови для селекції лікарсько-стійких мікобактерій туберкульозу (МБТ): відсутність повноцінного контрольованого лікування, перерви у лікуванні, погана ізоляція хворих у стаціонарах (нозокоміальна контамінація) тощо. Разом з тим, існують і специфічні передумови для інфікування пацієнтів резистентними штамми МБТ. Так, ціла низка зарубіжних дослідників підкреслюють, що саме біологічні фактори ризику є одним з чинників глобального поширення мультирезистентного ТБ [11, 31, 41]. Не викликає сумніву і той факт, що основним фактором протитуберкульозної імунної відповіді є чітко детермінована взаємодія ключових ланок реакції специфічного і неспецифічного імунітету та їх цитокінова регуляція.

В огляді літератури наведено сучасні погляди на еволюцію імунопатогенезу лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛСТБ), проводиться аналіз результатів досліджень, що торкаються фундаментальних питань щодо особливостей формування і регуляції імунощитокінової, і зокрема Т-клітинної відповіді при резистентній ТБ-інфекції.

Численні дослідження дають змогу стверджувати, що імунна відповідь – це єдиний процес клітинної взаємодії, який охоплює реакцію клітин та їх проліферацію у відповідь на дію специфічних і неспецифічних антигенів, експресію клітинних рецепторів, активацію ферментів, розвиток сенсibiliзації та синтез антитіл. Загальновідомо, що імунітет до ТБ-інфекції може бути тільки набутий, тобто це специфічний процес, який виникає в організмі у відповідь на проникнення збудника. Імунологічна реактивність формується після одноразового штучного або природного зараження невеликою

кількістю МБТ, а виражений клітинний імунітет з'являється через 8 тиж. Клітинна взаємодія при імунній відповіді забезпечується системою цитокінів [5].

Цілою плеядою дослідників доведено, що всі імунні реакції поділяються на п'ять основних феноменів:

- антитілоутворення (гуморальний чинник);
- клітинні реакції уповільненого типу (характеризуються підвищеною чутливістю лімфоцитів);
- толерантність;
- імунологічна пам'ять;
- алергія.

Імунологічна пам'ять – це здатність окремої популяції Т-лімфоцитів підтримувати імунітет за відсутності антигену, тобто не тільки живих, але й персистувальних форм МБТ.

Традиційно вважають, що обов'язковою умовою для розвитку ТБ, з одного боку, є проникнення МБТ в організм людини та їх розмноження, а з іншого – недостатність імунологічної реактивності організму носія, яка визначає особливості клінічного перебігу, характер і прогноз захворювання.

За даними літератури [6], вперше виявлений ТБ легень, що зумовлений лікарсько-стійкими штамми МБТ, характеризується низкою особливостей функціонування імунної системи, що проявляються (на відміну від ТБ зі збереженою чутливістю) як ознаками імунодепресії (низька проліферативна активність лімфоцитів, пригнічення продукції Th1-цитокінів), так і дизрегуляцією Т-клітинної імунної відповіді (стан відсутності відповіді на специфічний антиген (анергія), зміщення балансу цитокінів у бік проліферації Th2-медіаторів).

Реалізацію запальної реакції при ТБ пов'язують із впливом на різні гомеостатичні системи організму цілої низки універсальних медіаторів, серед яких особливого значення набуває цитокінова мережа, яка контролює процеси імунної та запальної реактивності [10]. Однією з найважливіших функцій системи цитокінів є забезпечення узгодженої дії імунної, ендокринної та нервової систем організму у відповідь на стресову запальну реакцію. Основними продуцентами цитокінів при ТБ є Т-клітини та активовані макрофаги, а також (тією чи іншою мірою) інші види лейкоцитів, ендотеліюцити посткапілярних венул, тромбоцити і різні типи резидентних стромальних клітин [23]. Цитокіни пріоритетно діють у вогнищі запалення і реагуючих лімфоїдних органах, виконуючи, у підсумку, цілу низку захисних функцій [39]. До найбільш важливих факторів міжклітинної кооперації, що підсилюють ріст та диференціацію ефektorних клітин при ТБ, відносять: інтерлейкін (ІЛ)-2, -4, -6, -10, -18, фактор некрозу пухлин (ФНП)- α , інтерферон (ІФН)- γ . Здійснювати функцію імунного захисту при ТБ дає змогу здатність клітин імунної системи до міграції, що реалізується за допомогою спеціальних молекул клітинної адгезії [35].

Вітчизняні корифеї з питань імунопатогенезу ТБ стверджують, що ключова роль у формуванні імунітету до ТБ-інфекції належить кооперативній взаємодії альвеолярних макрофагів з різними субпопуляціями Т-клітин [14]. Поряд з цим, при ТБ головні події розгортаються, як правило, у вогнищі ураження. Поєднання готового ефektorного потенціалу зі здатністю до швидкої мобілізації робить фагоцити периферійної крові одними з головних учасників реакції відповіді на зовнішній інфекційний стимул. Паракринна внутрішньосистемна регуляція, а також існування цитокін-опосередкованих зв'язків між моно- і поліморфноядерними фагоцитами забезпечує функціонування єдиного фагоцитарного домену, від активності якого значною мірою залежать маніфестація і кінець інфекції. Доведено, що у випадку поширеного ТБ-процесу лімфоцити виділяють медіатори, що гальмують міграцію макрофагів [30].

Цілою низкою досліджень встановлено, що факторами набутого імунітету при ТБ є субпопуляції Т- і В-лімфоцитів [7, 14, 25]. Імунна відповідь на антигенну дію МБТ здійснюється комплексом клітин: презентуючими (розпізнавальними; макрофаги, дендритні клітини, В-лімфоцити); ефektorними (Т- і В-лімфоцити, NK-клітини, фагоцити). Інтенсивність і спрямованість імунної реакції визначається функціональним станом регуляторних клітин Т-хелперів (CD4+) 1-го і 2-го типів (Th1 і Th2). Наразі не викликає сумніву, що взаємодія макрофагів і Т- та В-лімфоцитів є ключовим процесом формування ефektorної імунної відповіді при ТБ.

Механізми клітинного імунітету при ТБ (реакція гіперчутливості сповільненого типу) здійснюються сенсибілізованими Т-лімфоцитами, зокрема їх субпопуляціями: Т-хелпери (CD4+) активують макрофаги, Т-супресори (CD8+) пригнічують їх; Т-кілери можуть прилипати до клітин, що фагоцитували МБТ, і знищувати їх разом з інфектом. Основною характеристикою цих популяцій є експресія на поверхні Т-клітинного рецептора, що складається з ланцюжків α і β . Лімфоцити

CD4+ і CD8+ розпізнають антигени білкової природи, що представлені у вигляді пептидів у контексті молекул головного комплексу гістосумісності (ГКГС; HLA) класу II та I відповідно. Після розпізнавання антигену незрілі (наївні) лімфоцити диференціюються у ефektorні клітини, що продукують цитокіни та хемокіни, а також виявляють цитотоксичність щодо інфікованих клітин-мішеней (при ТБ-інфекції цей процес займає близько 10–14 днів).

Відносно малочисленна популяція Т-лімфоцитів представлена Т-клітинними рецепторами γ і δ , які здатні розпізнавати ліпідні антигени, що не потребує, ймовірно, презентації антигену в контексті молекул ГКГС. Відповідь Т-клітин γ і δ розвивається досить швидко (упродовж годин). Т-лімфоцити-кілери (ТНК) представлені гетерогенною популяцією клітин, що поєднують у собі властивості природних кілерів і Т-лімфоцитів. Ці лімфоцити розпізнають як ліпідні, так і гліколіпідні антигени; мають цитотоксичну активність і здатні секретувати ефektorні цитокіни. Отже, наведені дані свідчать, що активність клітинного імунітету при ТБ залежить від співвідношення популяцій Т-лімфоцитів [26, 42, 45].

Аналіз літературних джерел показав, що наразі щодо імунопатогенезу ТБ найбільш імовірною є гіпотеза подвійного розпізнавання антигену [8, 18, 46]. Зокрема, при первинному інфікуванні МБТ зустрічаються з макрофагами та фагоцитами і зазнають фагоцитозу. У ході фагоцитозу в макрофагах відбувається презентація антигену МБТ у вигляді пептидів на поверхні клітини з вивільненням медіаторів, зокрема ІЛ-1 та ІЛ-4, які активують проліферацію Т-хелперів, а ті, своєю чергою, продукують медіатори-лімфокини: хемотаксин, ІФН- γ , ІЛ-2, які прискорюють міграцію макрофагів з інших тканин у зону локалізації МБТ, а також збільшують їх ферментативну та бактерицидну активність щодо кислостійких бактерій. Ціла низка досліджень доводить, що макрофаги стимулюють В-лімфоцити до мітозу і утворення плазматичних клітин, які здатні продукувати ІgG, ІgM, ІgA. При руйнуванні макрофагів у міжклітинний простір вивільнюються МБТ та їх уламки, з'єднані з J-білком, і медіатори (ІЛ-1), які також мають здатність активувати Т-лімфоцити [14, 40].

Доведено, що індукція імунної відповіді при ТБ має свої особливості, які залежать від структури генної продукції ГКГС, оскільки система антигенів, презентованих Т-клітинам антигенпрезентувальними клітинами, чітко залежить від класу і субпопуляції Т-клітин, яким презентується антиген [17]. Антигени МБТ, що потрапили до людського організму, обробляються антигенпрезентувальними клітинами, насамперед такими як дендритні клітини лімфатичних вузлів. Надалі відбувається презентація антиген-специфічним Т-лімфоцитам залежно від асоціації з генною продукцією відповідних класів ГКГС.

Установлено, що клас I ГКГС закодований генами HLA і HLA-B, клас II – генами HLA-D [11, 39]. Ці класи визначають субпопуляції Т-лімфоцитів, яким презентується відповідний антиген. До I класу належать Т-клітини із супресорними та цитотоксичними функціями (CD8+). Клітини II класу – це Т-клітини CD4+, які запускають різні імунні функції. Так, дефіцит популяції CD4+-лімфоцитів призводить до вкрай

тяжкого перебігу ТБ-інфекції. Експериментально було показано, що генетичний дефект експресії генів, необхідних для нормального диференціювання і функціонування CD4+, супроводжується не тільки тяжким перебігом ТБ та високим вмістом МБТ в органах і тканинах з порушенням процесів грануломоутворення, але й швидким летальним кінцем. Такий варіант перебігу ТБ притаманний для ВІЛ-інфікованих пацієнтів з низьким вмістом CD4+ [20].

Результати окремих експериментальних досліджень продемонстрували, що дефіцит CD4+ може впливати на перебіг ТБ-інфекції не лише прямо, а й опосередковано, шляхом пригнічення функції CD8+ [30, 43]. Однак окремими дослідниками отримані результати, які свідчать на користь того, що вибіркоче виснаження CD8+-лімфоцитів не чинить особливий вплив на перебіг ТБ-інфекції [27]. Слід визнати, що внесок лімфоцитів CD4+ і CD8+ у протитуберкульозний імунітет може змінюватися на різних стадіях патогенезу ТБ-інфекції.

Як правило, у хворих на активний ТБ спостерігають зниження вмісту циркулюючих CD4+-лімфоцитів та індексу CD4+/CD8+. За деякими даними, при ТБ знижується і вміст CD8+ [38]. Ці зміни особливо виражені при ЛСТБ і ТБ-процесі з тривалим перебігом. Кількість природних кілерів при активному ТБ, навпаки, значно більша, ніж у здорових осіб. Переконливим є твердження, що CD4+-лімфоцити відіграють значну роль на початкових стадіях інфекційного процесу, а CD8+ – на більш пізніх, а також при хронічних формах ТБ [18, 20, 25].

Численними дослідженнями показано, що ефекторні механізми дії Т-лімфоцитів реалізуються як через продукцію розчинних медіаторів запалення, так і через пряму цитотоксичну дію [22, 37]. В основі клітинної цитотоксичності можуть лежати різні механізми. Одним з основних є продукція цитолітичних (перфорин і гранзими) і антимікробних (гранулізин) молекул. Дія перфорину пов'язана з утворенням у мембрані клітин-мішеней пор, що полегшують проникнення у клітину гранзимів і гранулізину. Гранзими, що потрапили у клітину, проникають у ядро і спричинюють апоптоз клітин-мішеней, а гранулізин зумовлює пошкодження клітинної стінки і осмотичний лізис МБТ, тобто виявляє пряму бактерицидну дію. Існують дані, які прямо показують роль перфорину і гранулізину в контролі ТБ-інфекції в людей [22, 43].

Іншим механізмом цитотоксичності Т-лімфоцитів є апоптоз, індукований Fas-FasL-взаємодіями. Молекули Fas експресовані на поверхні цитотоксичних лімфоцитів. Їх взаємодія з лігандом FasL, що знаходиться на поверхні клітин-мішеней, охоплює внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, що призводить до синтезу каспаз і каспаз-опосередкованого апоптозу клітин-мішеней. Однак слід відмітити, що при ТБ цей механізм цитотоксичності має обмежене значення. За результатами досліджень окремих науковців, у хворих на ТБ від 5 до 50% CD4+-лімфоцитів, що циркулюють у периферійній крові, містять гранули гранзимів [4, 24, 33].

Таким чином, запальна відповідь макроорганізму у відповідь на проникнення МБТ однозначно пов'язана

з функціональною активністю CD4+. Основними протективними механізмами дії Т-лімфоцитів є продукція цитокінів і хемокінів, яка призводить до стимуляції антибактеріальної активності макрофагів і міграції імунотоксичних клітин у вогнище інфекції, а клітинна цитотоксичність спричинює пряму деструкцію МБТ та інфікованих ними клітин. Для реалізації цих функцій наївні Т-клітини, які раніше не контактували з антигеном, мають диференціюватися у ефекторні лімфоцити.

Результати цілої низки досліджень демонструють, що метод представлення антигену залежить від внутрішньоклітинного розташування МБТ [37]. Так, МБТ, розташовані у фагосомі, презентуються CD4+-клітинам, а антиген, що вільно перебуває в цитоплазмі, – CD8+-лімфоцитам. Така організація дає змогу диференціювати подавати сигнал імунній системі. Так, імунна система отримує макрофаг-активуючий сигнал для тих клітин, у яких внутрішньоклітинно розташовані МБТ містяться у межах фагосом, а для лізису клітин – у яких МБТ уникнули фагосом і вільно реплікуються у цитоплазмі.

Оскільки система антигенів, презентованих Т-клітинам антигенпрезентувальними клітинами, визначається структурою генної продукції ГКГС, генетичні варіації можуть впливати на резистентність МБТ. Після зв'язування з комплексом антиген-ГКГС антиген-специфічні Т-клітини різних типів активуються і клонально розмножуються, а потім беруть участь у широкому діапазоні можливих імунних реакцій [17, 31, 45]. Отже, Т-клітини є відповідальними за індукцію і супресію захисного імунітету, гіперчутливість сповільненого типу, цитоліз і продукцію антитіл так само, як і клітини пам'яті з різною кінетикою виникнення і зникнення, що продукуються у відповідь на потрапляння МБТ. Слід підкреслити, що контроль за ТБ-інфекцією в організмі здійснюють імунологічно детерміновані «лімфоцити пам'яті», і у хворих на все життя зберігається як реактивність до туберкуліну, так і імунітет унаслідок первинного інфікування.

Результатами багаточисленних досліджень доведено [6, 14, 45], що Т-хелпери дають початок двом функціонально різним групам клітин – Th1 і Th2, що характеризуються різними спектрами синтезованих цитокінів. Так, для Th1-підтипу клітин притаманним є синтез прозапальних ІЛ-2, ФНП- α та ІФН- γ , що активують переважно реакції клітинного імунітету, тоді як Th2-клітини секретують ІЛ-4, -5, -6, -10, більш активні щодо гуморального характеру імунної відповіді. Показано, що Th1-підтип хелперів відповідальний за захисний імунітет щодо хвороб, які характеризуються хронічним внутрішньоклітинним паразитуванням. Має місце твердження, що і протитуберкульозний імунітет переважно пов'язаний з Th1-лімфоцитами та спектром таких цитокінів, як ІЛ-2, -12, ФНП- α , ІФН- γ , що посилюють активацію макрофагів, які фагоцитують і знищують МБТ [15, 23].

Чітко встановлено, що ІФН- γ є ключовим цитокіном, який забезпечує протекцію при ТБ. Аналіз літературних джерел показав неоднозначність тлумачень щодо вмісту ІФН- γ при ТБ: більшість авторів свідчать на користь того, що рівень ІФН- γ у разі розвитку захворювання знижується, а в ході лікування – підвищується [3]. Водночас, за деякими спостереженнями, при

ЛСТБ, особливо зі сприятливим перебігом, може спостерігатись і високий рівень цього цитокіну [16]. На відміну від рівня ІФН- γ , кількість Т-лімфоцитів, що містять ІФН- γ внутрішньоклітинно, у хворих на ТБ, як правило, підвищена порівняно як зі здоровими особами, так і з носіями латентної ТБ-інфекції.

Лікування ТБ супроводжується зниженням кількості ІФН- γ -позитивних клітин.

Таким чином, має місце деяка дихотомія між вмістом ІФН- γ у сироватці крові і кількістю лімфоцитів, потенційно здатних до синтезу цього цитокіну. Причини такого феномену до кінця не розкрито. Високий вміст ІФН- γ -продукуючих лімфоцитів при ЛСТБ є, очевидно, наслідком перманентної стимуляції Т-клітин антигенами МБТ і збільшення пулу антиген-специфічних Т-лімфоцитів. Чому на тлі збільшення кількості антиген-специфічних клітин спостерігається відносно низький рівень ІФН- γ у крові хворих на ЛСТБ, залишається незрозумілим.

Одне з можливих пояснень може полягати у феномені функціонального виснаження антиген-специфічних Т-клітин, яке, як відомо, настає при тривалій антигенній стимуляції Т-лімфоцитів. Таке пояснення дотично підтверджується тим, що рівень ІФН- γ , як правило, знижений тільки у разі хронічного перебігу ТБ, а при активній, вперше діагностованій формі захворювання рівень цього цитокіну значно вищий [34]. Інше тлумачення низького вмісту ІФН- γ полягає у пригніченні функціональної активності (але не кількості) антиген-специфічних Т-лімфоцитів МБТ, прозапальними цитокінами і/або регуляторними Т-клітинами [21].

Дійсно, мають місце дані про те, що у хворих на ЛСТБ низький рівень ІФН- γ пов'язується з підвищеною продукцією ІЛ-10 і трансформуючого фактора росту- β (ТФР- β) та високим вмістом регуляторних Т-клітин [19]. Нарешті, низький рівень ІФН- γ у крові хворих на ЛСТБ може бути наслідком переважного накопичення ІФН- γ -продукуючих клітин у вогнищі інфекції і локальної продукції цього цитокіну. Дані про високий вміст ІФН- γ -продукуючих лімфоцитів у хворих на активний ТБ дають змогу зробити висновки про те, що кількість ІФН- γ -продукуючих клітин є мірою мікробного навантаження і може застосовуватися для діагностики активного ТБ (тест Quantiferon Gold) [21].

Численні дослідження показали, що основною мішенню для ІФН- γ є макрофаги [23]. Під дією ІФН- γ збільшується експресія молекул ГКГС II, активуються процеси фагоцитозу і дозрівання фагосом, відбувається продукція нітриг- і супероксид-аніонів, які також мають бактеріцидну активність. Показана також їх участь у пригніченні утворення Th17-лімфоцитів, відповідальних за розвиток автоімунізації [28]. У зв'язку з вищевикладеним висловлюється думка, що ІФН- γ має імунорегуляторну активність і при МБТ-інфекціях може служити фактором пригнічення запальних реакцій, що підтверджується експериментальними дослідженнями [29].

Значна роль в імунопатогенезі ЛСТБ належить ФНП- α , що синтезується макрофагами, а також Th1-лімфоцитами і який стимулює антимікобактеріальну активність макрофагів та бере участь у формуванні

ТБ-гранульоми – важливого елементу клітинного захисту організму. Однак, не зважаючи на виражену протективну активність, ФНП- α виявляє і патогенну дію, зокрема, зумовлює лихоманку, втрату маси тіла, сприяє міграції нейтрофілів і спричинює пошкодження тканин у вогнищі запалення (некроз). Яку роль відіграє ФНП- α при ТБ (протективну чи деструктивну), залежить, очевидно, від його кількісного вмісту у тканинах: нестача ФНП- α супроводжується тяжким перебігом інфекції і нездатністю контролювати ріст МБТ, а надмірна продукція призводить до виражених запальних змін у легенях [5, 13, 24].

Як доведено цілою низкою дослідників, унікальним фактором супресії клітинного імунітету при ЛСТБ є ТФР- β , що секретується моноцитами і Т-лімфоцитами [23]. ТФР- β є цитокіном системної дії, який прямо чи опосередковано впливає майже на всі процеси в організмі людини. Показано, що ТФР- β у дуже низьких концентраціях гальмує проліферацію лімфоцитів, пригнічує експресію Т-лімфоцитами ІФН- γ , ІЛ-1, ФНП- α і знижує утворення в макрофагах активних радикалів кисню і азоту [1, 23]. Крім того, ТФР- β гальмує ріст епітеліальних та ендотеліальних клітин, сприяє відкладанню колагену у тканинах і спричинює хемотаксис моноцитів і поліморфноядерних клітин у вогнище запалення. Існують дані, що при ЛСТБ продукція ТФР- β може бути одним з факторів супресії протективної (ІФН- γ -опосередкованої) імунної відповіді [31, 44].

Свою чергою, Th2-клітини сприяють продукції В-лімфоцитами імунoglobulinів, зокрема, і IgE, у тому числі і шляхом підвищення синтезу ІЛ-4, -5, -6, -8, -10, -13. У результаті антигенної стимуляції розвивається специфічна імунна відповідь – клітинна і гуморальна. За сприятливого перебігу ТБ збільшується титр антитіл до полісахаридів клітинної стінки МБТ, а при загостренні процесу зростає титр антипротеїнових антитіл. Наявність антитіл при ТБ свідчить про тривалість антигенного впливу і є характернішою для хронічних форм захворювання [13, 47].

Слід підкреслити, що хронізації ТБ-процесу сприяють обидва підтипи лімфоцитів (Th1 і Th2) через формування імунопатологічних реакцій, при цьому ФНП- α призводить до некрозу легеневої тканини в ТБ-вогнищах, а ІЛ-1, що накопичується при хронічному запаленні, руйнує тканину, внаслідок чого утворюється казеоз, через це надходження макрофагів і мононуклеарів у вогнище утруднюється, тому вираженої інфільтрації може не спостерігатися [37].

Нещодавно були виділені ще дві субпопуляції CD4+ лімфоцитів – Th17 і Treg (Т-клітини регуляторні) [28]. Лімфоцити Th17 продукують прозапальні ІЛ-17А та ІЛ-17F і відіграють центральну роль у розвитку автоімунних захворювань. Treg (регуляторні Т-клітини), навпаки, мають здатність пригнічувати автоімунні реакції [32].

Нині існують докази того, що баланс між Th1- і Th2-підтипами лімфоцитів критично впливає на результат інфікування МБТ, оскільки чиста Th1-відповідь частіше асоціюється з утворенням гранульоми і формуванням захисту, тоді як приєднання до реакції Th2-підтипу клітин призводить до прогресування хвороби [10, 36, 47].

Цілою плеядою дослідників показано, що неспецифічна резистентність до ТБ-інфекції забезпечується переважно *макрофагами* [4, 14, 37]. Макрофаги проходять стадію моноцитів периферійної крові, є першим бар'єром на шляху МБТ (руйнують МБТ внутрішньоклітинно шляхом їх часткового або повного перетравлювання). Перша фаза взаємодії макрофагів з МБТ – доторкання і фіксація МБТ на своїй поверхні за допомогою спеціальних рецепторів. Друга фаза спрямована на поглинання МБТ (проникнення МБТ всередину макрофага шляхом інвазії його стінки або окутування з утворенням фагосоми). Третя фаза – перетравлювання, лізосоми макрофага зливаються з фагосомами (фаголізосома), що містять МБТ, при цьому виділяються протеолітичні лізосомальні ферменти, що руйнують МБТ. Своєю чергою, активовані макрофаги здатні посилено генерувати активні форми кисню і пероксид водню, а також монооксид нітрогену, що підсилює антимікобактеріальний ефект [14, 37].

Варто наголосити, що первинний контакт МБТ і макрофагів відбувається на тлі дисфункції лізосом фагоцита – внаслідок ушкоджувального впливу на лізосомальні мембрани АТФ-позитивних протонів, сульфатидів і корд-фактора, що синтезуються МБТ. Це перешкоджає утворенню фаголізосоми і впливу лізосомальних ферментів на поглинуті МБТ. Макрофаг стає своєрідним контейнером для збудника ТБ. Однак при цьому макрофаги ізолюють МБТ шляхом утворення гігантських клітин у процесі формування специфічної гранульоми, що забезпечує обмеження зони запалення.

Було доведено, що в комплексі з іншими клітинами макрофаги здійснюють презентуючу і стимулюючу роль у передачі антигену власне лімфоїдним клітинам; беруть участь у індукції і регуляції як гуморального, так і клітинного імунітету шляхом передачі антигенної інформації Т- і В-лімфоцитам; продукують ряд біологічно активних речовин, зокрема: ФНП- α , лізоцим, компоненти системи комплементу, ІЛ-1, простагландини тощо, які діють бактерицидно і регулюють функцію мононуклеарів, лімфоцитів та інших клітин [17]. В активації макрофагів і підвищенні стійкості організму до дії МБТ провідна роль належить набутому клітинному імунітету.

У формуванні неспецифічної резистентності до ТБ-інфекції чимала роль належить і *нейтрофілам*. Ці клітини фагоцитують МБТ, що потрапили в організм. Інфіковані нейтрофіли швидко гинуть внаслідок апоптозу, видаляючись з вогнища запалення макрофагами, знижуючи інтенсивність запального процесу. При ТБ-інфекції нейтрофіли є клітинами-мішенями для макрофагів. Однак інтенсивність фагоцитозу нейтрофілами при активному ТБ різко знижена.

За допомогою комплексу сучасних методів дослідження, що характеризують мікробіцидні властивості фагоцитуючих клітин, у вперше діагностованих хворих з ЛСТБ легень було показано виражене пригнічення експресії поверхневих С3-рецепторів на моноцитах і нейтрофілах, зниження числа активно фагоцитуючих нейтрофілів та їх перетравлювальної функції і здатності до генерації вільних радикалів кисню [1, 47]. При цій формі ТБ установлена і низька продукція ІЛ-1, -2, ФНП- α , підвищення базального синтезу ІЛ-6, -8, мітоген-стимульованої секреції ІЛ-4 за відсутності реактивної секреції ІФН- α та γ , а також ІЛ-2, -4, -8

мононуклеарними лейкоцитами крові [16]. Мають місце дослідження, в яких показано, що в пацієнтів з чутливим до лікування ТБ моноцитами крові мають вищий рівень метаболізму, поглинальної здатності і лізосомальної активності, ніж при ЛСТБ [10]. При цьому на тлі пригнічення прозапальної відповіді, яка виражається у гіпопродукції ІЛ-1 та ФНП- α , при ЛСТБ має місце висока базальна секреція ІФН- α та γ (з тенденцією до зростання на момент завершення лікування) і виражена активація секреції ІЛ-2 (при нормопродукції ІЛ-4) [11, 41].

Чималу роль у патогенезі ЛСТБ відіграють і гуморальні фактори, які призводять до внутрішньоклітинного руйнування МБТ, ініціюють підвищення судинної проникності і розвиток класичної запальної реакції. Зокрема, до таких відносять систему комплементу, лізоцим, пропердин, ІЛ, фактори росту, монооксид нітрогену, ФНП- α тощо [1].

Численні епідеміологічні дані свідчать про те, що після первинного інфікування МБТ можуть тривало залишатися в тканинах до розвитку повноцінного захворювання. У зв'язку зі збереженням МБТ протитуберкульозний імунітет називають нестерильним. За концепцією персистенції МБТ, що залишаються в організмі, підтримують популяцію сенсibiliзованих Т-лімфоцитів і забезпечують достатню ефективність захисних імунологічних реакцій. Природа МБТ-персистенції і до сьогодні остаточно не з'ясована. Деякі дослідники стверджують, що МБТ перебувають у метаболічно дремаючому, неактивному стані, можливо, через адаптацію до цитотоксичної гіпокеї [12]. Інші вважають, що незначна кількість МБТ все ж активно ділиться, але водночас і знищується в тій самій кількості механізмами специфічного імунного захисту [18].

Таким чином, проведений аналіз доступних наукових джерел показав, що еволюція імунопатогенезу ЛСТБ ґрунтується на гіпотезі подвійного розпізнавання інфекційного антигену за визначальної ролі реакцій Т-клітинного імунітету (Т-клітини є відповідальними за індукцію і супресію захисного імунітету, гіперчутливість сповільненого типу, цитоліз і продукцію антитіл), контролюючої участі про- та проти запальних цитокінів, молекул клітинної адгезії та ТФР, що залежать від активності ГКГС, детермінованого генетичною компонентою. Основними протективними механізмами дії Т-лімфоцитів є продукція цитокінів і хемокінів, яка призводить до стимуляції антибактеріальної активності макрофагів і міграції імунокомпетентних клітин у вогнище інфекції, а клітинна цитотоксичність спричинює пряму деструкцію МБТ та інфікованих ними клітин. Оскільки система антигенів, презентованих Т-клітинам антигенпрезентувальними клітинами, визначається структурою генної продукції ГКГС, генетичні варіанти можуть впливати на резистентність МБТ. У формуванні неспецифічної резистентності до ТБ-інфекції вагома роль належить макрофагам, які запускають каскад реакцій гіперчутливості сповільненого типу при ТБ-інфекції, а також нейтрофілам.

Аналіз стану імунологічної реактивності при ЛСТБ є важливим не тільки для розуміння патогенезу формування захворювання, але й для успішного етіотропного та патогенетичного лікування.

Список літератури – у редакції