

ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННОГО И ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ *Mycobacterium tuberculosis*

Горецкая М.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь
Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельберга

Актуальность. Исследование особенностей врожденного и приобретенного иммунного ответа человека при инфицировании *Mycobacterium tuberculosis* является актуальным, поскольку течение и исход заболевания в значительной степени определяется иммунным статусом пациента.

Цель. Изучить особенности системы иммунитета человека при инфицировании *Mycobacterium tuberculosis*.

Mycobacterium tuberculosis сосуществует с человеком около 70 000 лет. За этот период микобактерии научились не только противостоять механизмам иммунной защиты человека, но и регулировать их в целях своего выживания. При инфицировании человека *M. tuberculosis* ведущее значение в развитии протективного иммунитета оказывает клеточное звено. Основная роль при этом принадлежит Т-лимфоцитам, полиморфноядерным лейкоцитам, моноцитам и макрофагам [2].

При фагоцитозе, для того, чтобы выжить и даже размножиться внутри фагосомы, патогенные микобактерии блокируют ее созревание, препятствуя как закислению ее собственного содержимого ниже pH 6.4, так и слиянию фагосомы с лизосомами, где кислотность еще ниже – pH 4.8.

Реакцию врожденного иммунитета, после образования фагосом можно описать как хемокино-цитокиновый всплеск. Первыми синтезируемыми молекулами, являются, фактор некроза опухолей (ФНО- α) – основной фактор активации макрофагов при воспалении, действующий и аутокринно, и паракринно, а также другие молекулы воспаления: хемокины CCL2 и CXCL10 и цитокины ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-18. На этой фазе начинается воспалительный процесс и формирование очага инфекции, причем первыми клетками, приходящими в очаг, становятся нейтрофилы. Сочетание выраженной способности к фагоцитозу со слабой бактерицидной функцией этих клеток вызвало предположение, что при внутриклеточных инфекциях нейтрофилы могут играть роль «Троянского коня», временно экранирующего микобактерии от захвата более эффективными киллерами – макрофагами [1].

Активация макрофагов человека через TLR1/2–рецепторы при связывании липопротеинов микобактерий приводит к повышению экспрессии генов, кодирующих как рецептор витамина D, так и гидролазу D-1 витамина D. Это приводит к выработке противомикробного пептида кателицидина, вызывающего гибель внутриклеточных микобактерий. Непрямое воздействие на выживание микобактерий внутри макрофага оказывает выработка ИФН- γ -активированными макрофагами хелаторов железа липокалинов, которая

ограничивает способность микобактерий конкурировать за связывание железа в клетках хозяина, а других источников железа у микобактерий внутри фагосомы нет [1].

Макрофаги в развитии туберкулеза с одной стороны сдерживают инфекцию в латентной форме, а с другой, выступают убежищем для микобактерий, в том числе и посредством формирования специфической туберкулезной гранулемы [2]. В центре туберкулезной гранулемы наряду с обычными мононуклеарными фагоцитами в больших количествах присутствуют многоядерные гигантские пенистые (*foamy*) макрофаги. Пенные макрофаги утрачивают способность к фагоцитозу высвобождающихся микобактерий из-за потери рецепторов фагоцитоза, но сохраняют антигенпредставляющие свойства. Важно, что в цитоплазме этих клеток находится огромное количество жировых вакуолей. А при обилии экзогенных липидов *M.tuberculosis* существенным образом перестраивает собственный жировой обмен, замедляет размножение и начинает вырабатывать гликолипиды, индуцирующие гранулемообразование, например, димиколаты трегалоз [1]. Пенные макрофаги следует рассматривать как весьма важный фактор патогенеза. С одной стороны, в них особенно успешно выживают микобактерии, которые, вырабатывая индукторы гранулемообразования и стимулируя продукцию факторов миграции новых фагоцитов, выстраивают для себя среду обитания. С другой стороны, способность пенных макрофагов представлять продукты микобактерий Т-клеткам может использоваться хозяином в качестве защитного механизма, обеспечивающего антиген-специфичную активацию Т-клеток, дальнейшее созревание гранулемы и ограничение диссеминации инфекции.

В клетках, формирующих первичный очаг инфекции, продолжается выработка ФНО- α , а также усиливается экспрессия генов, кодирующих группу хемокинов-лигандов рецептора CXCR3, а именно CXCL9, CXCL10, CXCL11. Под воздействием этих факторов начинается мобилизация из кровотока в очаг лимфоцитов. Сначала, НКТ-клеток, а затем популяций CD4- и CD8-Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов.

Приток Т-лимфоцитов начинается на 3-й неделе после заражения. Эти клетки располагаются с внешней стороны от макрофагального центра гранулемы. Т-лимфоциты взаимодействуют с живыми макрофагами и осуществляют адаптивный иммунный ответ на микобактериальные антигены, а центральная зона очага постепенно некротизируется. Формирование центральной некротической зоны и внешних иммунологически активных лимфоцитарных слоев завершают созревание гранулемы.

M. tuberculosis снижает чувствительность макрофагов к ИФН- γ , ослабляет HLA-представление антигенов и пролиферацию Т-лимфоцитов, что отражается на характере и силе иммунного ответа [2]. Классическими активаторами макрофагов считаются ИФН- γ и ФНО- α , при этом процесс носит дискретный характер, т.е. ИФН- γ праймирует макрофаги, а ФНО- α уже активировывает их. В результате перехода макрофагов в активное состояние изменяется экспрессия около 25% определяемых генов, повышается микробицидный потенциал за счет

усиления синтеза активных форм кислорода и азота, которые на 90% определяют цитотоксическое действие фагоцитов. Активируется микробицидная функция макрофагов, одновременно угнетается их апоптоз [2].

Противотуберкулезный иммунитет связан преимущественно с Th1, повышением уровня цитокинов ИЛ-2, ФНО- α , ИФН- γ . Клетки Th2 продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, способствуя продукции В-клетками иммуноглобулинов, в том числе и IgE. Следует уточнить, что формирование высокого протективного иммунитета при туберкулезе связывают с ответом Th1, которые продуцируют ИФН- γ , а низкую сопротивляемость к инфекции – с активностью Th2, которые секретируют ИЛ-4 [2].

Роль В-лимфоцитов и синтезируемых ими антител при инфицировании *M. tuberculosis* раньше считалась очень небольшой. Однако получены данные о протективной роли антител к микобактериальным антигенам при инфекции. Характерная морфология инфильтрации легочной ткани человека и мыши В-клетками при туберкулезе заставляет задуматься над этими вопросами. В частности, переход микобактерий из одних клеток в другие, т.е. существование фазы контакта микобактерий с межклеточными жидкостями, и активное использование при фагоцитозе микобактерий рецепторов CR1, CR3 и CR4 к компонентам комплимента подразумевает важную роль опсонизации [1].

Иммунный статус больных туберкулезом отличается выраженной депрессией клеточного звена иммунитета со снижением общего уровня лимфоцитов, Т-лимфоцитов, снижением CD4, иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, со значительным угнетением их функциональной активности [2].

Сенсибилизированные Т-клетки выделяют цитокины, которые активируют фагоциты, повышая их ферментативную и общую бактерицидную активность. При столкновении с макрофагом, инфицированным *M. tuberculosis*, Т-лимфоциты (CD8) продуцируют цитокины ФНО- α , ИФН- γ для стимуляции фагоцитов, способных уничтожать внутриклеточные бактерии через продукцию NO-соединений или другие механизмы [2]. Т-клетки, способны вырабатывать молекулы, прямого действия на микобактерии: в тест-системе *in vitro* показано, что CD8-лимфоциты человека, синтезирующие гранулизин и перфорин, обладают бактерицидной активностью в отношении *M. tuberculosis*. Гранулизин проявляет прямую противомикробную активность, а его контакт с микобактериями, обитающими в макрофагах, обеспечивается активностью перфорина, формирующего поры в мембране макрофага [1].

Особенность иммунного ответа на *M. tuberculosis* заключается в одновременной активации и анергии иммунокомпетентных клеток. Апоптоз Т-лимфоцитов, вызванный постоянной стимуляцией микобактериальными антигенами, является неблагоприятным фактором при туберкулезной инфекции. Потеря равновесия между пролиферацией Т-клеток и индуцированной активацией клеточной гибелью приводит к элиминации потенциально защищающих специфических клонов, завершающейся персистенцией инфекции и развитием вторичных иммунодефицитных состояний [2].

Выводы. Высокий уровень сопротивляемости к *Mycobacterium tuberculosis* развивается при кооперативном взаимодействии Т-лимфоцитов с макрофагами, а следовательно при взаимосвязи врожденного и приобретенного иммунного ответа.

Иммунологические исследования при инфицировании *Mycobacterium tuberculosis* помогают оценить состояние пациента, выявить возможные изменения в иммунной системе, а также регуляторные взаимосвязи, которые способствуют пониманию патогенеза туберкулеза.

Литература.

1. Апт, А.С. Туберкулез: патогенез, иммунный ответ и генетика хозяина /А.С. Апт, Т.К. Кондратьева // Молекулярная биология. – 2008. – Том 42, № 5. – С. 880-890.
2. Горецкая, М. В. Особенности системы иммунитета при инфицировании *Mycobacterium tuberculosis* /М.В. Горецкая //Актуальные вопросы микробиологии, иммунологии и инфектологии: сборник материалов научно-практической конференции, г. Гродно, 31 октября 2017 г. /Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии имени С.И. Гельберга; редкол.: М. В. Горецкая, Т. Н. Соколова. – Гродно, 2017. – С. 24-27.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛЬНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

Данилевич Н.А.¹, Рыбак Н.А.¹, Одинец Е.С.²

Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь

Кафедра инфекционных болезней¹

УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница»²

Актуальность. Менингиты бактериальной этиологии являются одними из наиболее тяжёлых заболеваний детского возраста и ассоциированы с высокой летальностью и тяжелыми осложнениями, длительными резидуальными расстройствами. Несмотря на наличие современных антибактериальных средств, летальность от бактериальных менингитов остаётся высокой и составляет 2 – 30%. У 10 – 20% лиц перенесших гнойные менингиты, в результате поражения ЦНС, возникают осложнения, такие, как эпилепсия, задержка умственного развития, сенсорная тугоухость, вплоть до глухоты [1–3].

Наибольшую актуальность в настоящее время представляют менингиты, вызванные гемофильной палочкой типа b (Ніb инфекция), в связи с сохраняющейся высокой заболеваемостью данной инфекции в странах Европы. На долю Ніb-менингитов в возрасте 3-18 месяцев приходится до 70%, что составляет 27 на 100 тысяч населения, тогда как у детей после 5 лет Ніb-менингит встречается редко. Среди различных клинических форм