

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС БОЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова

ГБОУ ВПО Астраханская государственная медицинская академия МЗ РФ, г. Астрахань, Россия

Резюме. У 46 больных активным туберкулезом легких, находившихся на лечении в ГБУЗ ОКПТД в 2014 г., изучили особенности иммунологического статуса посредством определения стандартной иммунограммы и содержания в сыворотке крови $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-10$, а также аутоантител к коллагену (АТК) I и III типов. Установлено, что гиперпродукция Т-лимфоцитов, преимущественно Th2 звена (увеличено содержание $T_{отн}$ в 17,4% случаев, $T_{абс}$ — 30,4%, $IL-1\beta$ — 32,6%, $IL-10$ — 43,5%), возникает на фоне снижения фагоцитарной активности клеток (КАФ $1,98\pm 1,07$ при норме 2,5–2,9; процент фагоцитоза $56,35\pm 13,89\%$ при норме 65–95%). Возрастание содержания В-лимфоцитов ($B_{отн}$ — 84,8%, $B_{абс}$ — 43,5%) и циркулирующих иммунных комплексов, в ряде случаев сочетающееся со снижением уровня иммуноглобулинов G, A, M, направлены на компенсацию негативного воздействия возбудителя туберкулеза на организм больного. Чем обширнее специфический процесс, тем интенсивнее метаболизм соединительной ткани, стимулирующий образование типоспецифических аутоантител, участвующих в процессе элиминации компонентов соединительной ткани. Выявленное повышение уровня АТК I типа у 50% и АТК III типа — у 26,1%, возможно, связано с тем, что на начальной стадии развития туберкулеза легких «легочный коллаген» вовлечен в патологический процесс в меньшей степени, нежели коллаген I типа.

Ключевые слова: туберкулез, $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-10$, коллаген I типа, коллаген III типа, аутоантитела.

IMMUNOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

Tarasova L.G., Strel'tsova E.N.

Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan, Russian Federation

Abstract. In 46 patients with active pulmonary tuberculosis who were treated in 2014, the features of the immunological status by defining standard immunograms and serum levels of $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-10$, as well as autoantibodies to collagen I and III type have been studied. It was established that the hyperproduction of T lymphocytes mainly Th2 link (increased relative to the T_{rel} content of 17.4% of the T_{abs} — 30.4%, $IL-1\beta$ — 32.6%, $IL-10$ — 43.5%) arises because of the decrease in the phagocytic activity of the cells (ratio of active phagocytes 1.98 ± 1.07 at a rate of 2.5–2.9; percentage phagocytosis $56.35\pm 13.89\%$ at a rate of 65–95%). The increase in the content of B-lymphocytes (B_{rel} — 84.8%, in the B_{abs} — 43.5%) and circulating immune complexes, in some cases combined with decreased levels of immunoglobulins G, A, M, believe, intended to compensate the negative impact of *Mycobacterium tuberculosis* the body of the patient. The larger the specific process, the more intense the metabolism of connective tissue, stimulates the formation of type-specific autoantibodies involved in the elimination of connective tissue components. Detecting increased levels of autoantibodies to collagen type I — 50% and type III — 26.1%, probably due to the fact that in the initial stage of development of pulmonary tuberculosis «pulmonary collagen» is involved in the pathological process is less than I type.

Key words: tuberculosis, $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-10$, type I collagen, type III collagen, autoantibodies.

Адрес для переписки:

Тарасова Людмила Геннадиевна
414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, ГБОУ ВПО
Астраханская государственная медицинская академия.
Тел.: +7 (927) 560-08-37.
E-mail: tarasova_lg@list.ru

Contacts:

Lyudmila G. Tarasova
414000, Russia Federation, Astrakhan, Bakinskaya str., 121,
Astrakhan State Medical Academy.
Phone: +7 (927) 560-08-37.
E-mail: tarasova_lg@list.ru

Библиографическое описание:

Тарасова Л.Г., Стрельцова Е.Н. Иммунологический статус больного туберкулезом // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 1. С. 85–88. doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-85-88

Citation:

Tarasova L.G., Strel'tsova E.N. Immunological status of patients with tuberculosis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2015, vol. 5, no. 1, pp. 85–88. doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-85-88

Воспаление развивается в ткани в ответ на проникновение патогенов при участии провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IFN γ , TNF α и т.д.), синтезируемых в очаге преимущественно макрофагами, активированными компонентами клеточной стенки патогенов [1–3, 5, 19]. Исход инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) во многом определяется антимикобактериальной активностью макрофагов, значительное влияние на которую оказывают Т-лимфоциты, также продуцирующие провоспалительные цитокины [1, 2, 5, 19]. После образования в тимусе наивные CD4⁺ Т-клетки дифференцируются на периферии в эффекторные Th1- и Th2-клетки. Th1 вырабатывают IFN γ , IL-2, IL-3, TNF α и т.д., усиливающие клеточно-опосредованный иммунный ответ с преимущественной цитотоксической и/или аутоиммунной направленностью. Th2 продуцируют цитокины IL-4, IL-6, IL-10, IL-21 и т.д., усиливающие гуморальный иммунный ответ и аллергические реакции. Цитокины Th1 и Th2 по принципу отрицательной обратной связи регулируют активность Th0 [3]. Повышенная продукция Т-лимфоцитами и макрофагами IL-10 вызывает снижение антигенспецифического иммунного ответа вследствие смещения баланса в сторону Т-хелперов. При подавлении продукции Т-лимфоцитов, индуцируется стойкая анергия CD4⁺ клеток и нейтрофилов [8]. В макрофагах IL-10 снижает содержание TNF α [8, 16]. Под влиянием ряда цитокинов, например IL-1 β , возрастает концентрация простагландинов, тромбосана, тромбоцитактивирующего фактора, что приводит к повышению сосудистой проницаемости и прокоагулянтной активности. Одновременно провоспалительные цитокины активируют метаболизм соединительной ткани, стимулируя пролиферацию фибробластов [6, 8]. То есть на «местном» уровне цитокины отвечают за все последовательные этапы развития адекватного ответа на внедрение патогена — ограничение, удаление и восстановление структуры поврежденной ткани. На организменном уровне цитокины осуществляют связь между иммунной, эндокринной, нервной, кроветворной и другими системами, вовлекая их в формирование единой защитной реакции [3]. В организме человека постоянно циркулируют в малых количествах аутоантитела, являющиеся частным механизмом иммунорегуляции, основным предназначением которых является нейтрализация различных продуктов метаболизма. Как избыточное, так и недостаточное образование аутоантител приводят к нарушению гомеостаза [7, 9]. Основу и прочность соединительной ткани обеспечивает коллаген, обмен которого осуществляется благодаря коллагеназам и их ингибиторам. На их содержание влияют продуцируемые макрофагами, лимфоцитами, мононуклеарами и моноцитами цитокины и рецепторные белки [12–15, 17, 18]. При метаболизме коллагена также образуются

типоспецифические аутоантитела, участвующие в процессе элиминации компонентов соединительной ткани. Их уровень отражает состояние иммунной системы в условиях патологии, указывая на степень вовлеченности в процесс определенных типов коллагена [7, 9–11].

Цель исследования: определить особенности иммунологического статуса больных туберкулезом.

Материалы и методы

Наблюдалось 46 больных активным туберкулезом легких, находившихся на лечении в ГБУЗ ОКПТД в 2014 г. Среди клинических форм преобладал инфильтративный туберкулез легких — 30 (65,2%) случаев, диссеминированный туберкулез был у 6 (13%) пациентов, туберкулема легких — у 4 (8,7%), с кавернозным, фиброзно-кавернозным туберкулезом и туберкулезом плевры выявлено по 2 (4,3%) больных. Соотношение мужчин и женщин было 1 : 1. Рецидив заболевания констатирован у 8 (17,4%), в том числе у одного — поздний. По обращаемости выявлено 22 человека (47,8%). Распад легочной ткани имел место у 24 (52,2%), бактериовыделение — у 25 (54,3%). Удовлетворительное состояние было у 30 (65,2%) больных, средней степени тяжести — у 16 (34,8%). Похудание и слабость имели место у 27 пациентов (58,7%), лихорадка — у 14 (30,1%), кашель — у 26 (56,5%), в том числе влажный — у 19 (41,3%), одышка при физической нагрузке — у 9 (19,6%), кровохарканье — у одного (2,2%). При аускультации жесткое дыхание выслушивалось в 10 случаях (21,7%), ослабленное — в 2 (4,3%), хрипы — в 7 (15,2%). По данным спирометрии снижение ЖЕЛ отмечено у половины из обследованных лиц (преимущественно легкой степени) (рис.).

Специфический эндобронхит обнаружен у восьми лиц (17,4%), туберкулез бронха — у троих (6,5%). Диаскинтест® в среднем составил 12,3 \pm 6,1 мм, причем отрицательный результат констатирован в 7,5%, сомнительный — в 5%, положительный — в 45% и гиперергический — в 42,5% случаев. Лекарственная устойчивость (ЛУ) микобактерии туберкулеза к противотуберкулезным препаратам была выявлена у 11 больных (23,9%), в том числе МЛУ (множественная ЛУ) — у пяти (10,9%). В первый месяц терапии обратимые побочные реакции на прием противотуберкулезных препаратов возникли в 7 случаях (15,2%).

Иммунологический статус оценивался посредством определения стандартной иммунограммы, а также содержания в сыворотке крови больных TNF α , IL-1 β , IL-10 (ИФА, «Цитокин», Санкт-Петербург), аутоантител к коллагену I и III типов (ИФА, «Имтек», Москва). Статистическая обработка производилась в среде Microsoft Office Excel 2007.

Результаты и обсуждение

При проведении анализа иммунограмм больных туберкулезом легких установлено, что хотя фагоцитарное число было меньше нормы только у 4,3% обследованных, но КАФ (коэффициент активных фагоцитов) у большинства (69,6%) из них был снижен ($1,98 \pm 1,07$ при норме 2,5–2,9), так же как и процент фагоцитоза (67,4%), составивший в среднем $56,35 \pm 13,89\%$ при норме 65–95%.

Выявлено повышение уровня IL-1 β у 15 (32,6%) пациентов, при среднем значении $5,68 \pm 1,14$ пг/мл, содержание относительного числа Т-лимфоцитов ($T_{отн}$) было повышено у 8 (17,4%), $T_{абс}$ — у 14 (30,4%) человек. На фоне снижения активности фагоцитов и процента фагоцитоза наблюдается компенсаторная гиперпродукция Т-клеток, по всей видимости, преимущественно Th2 звена, так как повышенное содержание IL-10 ($9,61 \pm 18,84$ пг/мл) было зарегистрировано у 43,5% обследованных, в то время как концентрация IL-1 β у 67,4% больных оставалась в пределах нормы.

Выделяемые макрофагами цитокины активируют и В-лимфоциты, ответственные за синтез иммуноглобулинов, однако последние практически не влияют на устойчивость макроорганизма к туберкулезной инфекции [17]. Нами у обследованных лиц зафиксированы отклонения и в гуморальном звене иммунитета: отмечено увеличение содержания относительного числа В-лимфоцитов в 84,8% случаев ($V_{отн}$ $22,3 \pm 5,74$ при норме 11,9–15,9), $V_{абс}$ — в 43,5%, циркулирующих иммунных комплексов — в 41,3%, уровня иммуноглобулинов — в одном (концентрация IgG была снижена у 17,4%, IgA — у 21,7%, IgM — у 15,2% больных). На этом фоне уровень аутоантител к коллагену (АТК) I типа оказался повышен у 23 (50%) обследованных ($0,11 \pm 0,05$ ед.опт.плотн.), аутоантител к коллагену III типа — у 12 (26,1%) ($0,11 \pm 0,04$ ед.опт.плотн.), тогда как TNF α у всех пациентов оказался в пределах референтных значений ($5,68 \pm 1,14$ пг/мл).

Известно, что активированные макрофаги способны усиленно продуцировать агрессивные формы кислорода и перекись водорода, способствующие фагоцитозу возбудителя. Параллельно, с участием TNF α , образуется оксид азота, который также способствует бактерицидному эффекту [14]. Отсутствие в нашем наблюдении значимого увеличения уровня TNF α можно интерпретировать как иммунологическую недостаточность.

Установлено, что если состояние больных на момент госпитализации в противотуберкулезный стационар было средней степени тяжести, то уровень аутоантител к коллагену как I

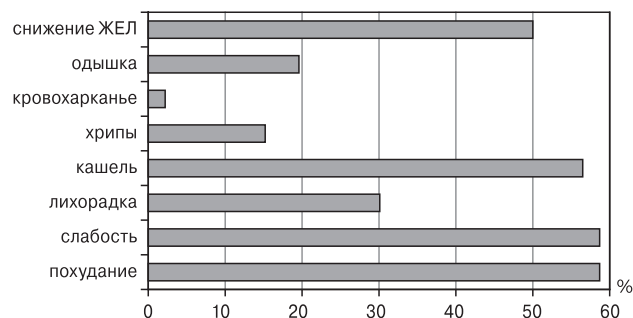


Рисунок. Симптомы, характерные для больных туберкулезом

($0,139 \pm 0,051$ ед.опт.плотн.; $t = 2,9$, $p = 0,005$), так и III типа ($0,125 \pm 0,038$ ед.опт.плотн.; $t = 2,6$, $p = 0,015$) у них был достоверно выше, чем у пациентов, поступивших в отделение в удовлетворительном состоянии ($0,097 \pm 0,046$ ед.опт.плотн. — АТК I и $0,096 \pm 0,032$ ед.опт.плотн. — АТК III типа). Для концентрации цитокинов данная зависимость не выявлена (для IL-1 β $p = 0,45$; IL-10 $p = 0,3$; TNF α $p = 0,36$). Следовательно, у больных с более тяжелым течением туберкулеза мы наблюдаем косвенные признаки стимуляции пролиферации фибробластов в зоне массивного специфического воспаления, на что указывает возрастание уровня аутоантител к коллагену как I типа, так и III типа, наиболее специфичного для легочной ткани.

Заключение

Таким образом, на основании наших исследований установлено, что при туберкулезе легких гиперпродукция Т-лимфоцитов, преимущественно Th2 звена, возникает на фоне снижения фагоцитарной активности клеток. Возрастание содержания В-лимфоцитов ($V_{отн}$ — 84,8%, $V_{абс}$ — 43,5%) и циркулирующих иммунных комплексов, в ряде случаев сочетающееся со снижением уровня иммуноглобулинов G, A, M, но повышением концентрации IL-10, направлены на компенсацию негативного воздействия МБТ на организм больного. Чем обширнее специфический процесс, тем интенсивнее метаболизм соединительной ткани, проявляющийся у больных туберкулезом до начала лечения увеличением уровня аутоантител к коллагену I и III типов, причем более частое возрастание аутоантител к коллагену I типа по сравнению с III типом возможно связано с тем, что на данной стадии заболевания «легочный коллаген» вовлечен в патологический процесс в меньшей степени, нежели широко представленный практически во всех органах человека I тип коллагена.

Список литературы/References

1. Васильева Е.В., Вербов В.Н., Никитина И.Ю., Любимова Н.Е., Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Тотолян Арег А. Информативность определения спонтанной и специфической продукции цитокинов для оценки активности туберкулезного процесса // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012. № 4 (41). С. 99–100.

- [Vasilyeva E.V., Verbov V.N., Nikitina I.Y., Lubimova N.E., Arsentieva N.A., Semenov A.V., Totolian Areg A. Significance detection of spontaneous and specific cytokine production to evaluating activity of tuberculosis process. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki = Herald of the Ural Medical Academia*, 2012, no. 4 (41), pp. 99–100. (In Russ.)]
2. Ерохин В.В. Научные исследования во фтизиатрии: достижения и перспективы // Туберкулез и болезни легких. 2013. № 5. С. 16–23. [Erohin V.V. Research in phthisiology: achievements and prospects. *Tuberkulez i bolezni legkih = Tuberculosis and Diseases of Lungs*, 2013, no. 5, pp. 16–23. (In Russ.)]
 3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с. [Koval'chuk L.V., Gankovskaya L.V., Meshkova R.Ya. *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya s osnovami obshchei immunologii* [Clinical immunology and allergology with the basics of general immunology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 640 p.]
 4. Перельман М.И., Богадельникова И.В. Фтизиатрия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 448 с. [Perel'man M.I., Bogadel'nikova I.V. *Ftiziatriya* [Phthisiology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 448 p.]
 5. Полунина О.С., Воронина Л.П., Севостьянова И.В., Полунин И.Н., Перова Н.Ю. Иммуно-воспалительная активация у больных бронхиальной астмой // Астраханский медицинский журнал. 2014. Т. 9, № 1. С. 72–78. [Polunina O.S., Voronina L.P., Sevostyanova I.V., Polunin I.N., Perova N.Y. The immune-inflammatory mobilization in patients with bronchial asthma. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal = Astrakhan Medical Journal*, 2014, vol. 9, no. 1, pp. 72–78. (In Russ.)]
 6. Поспелов А.Л., Авербах М.М., Губкина М.Ф. Уровень синтеза IFN- γ , TNF- α , IL-1 β и IL-10 на разных этапах лечения туберкулеза у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. 2011. Т. 88, № 8. С. 36–40. [Pospelov A.L., Averbakh M.M., Gubkina M.F. Level synthesis of IFN- γ , TNF- α , IL-1 β and IL-10 in various stages of treatment of tuberculosis in children and adolescents. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Diseases of Lungs*, 2011, vol. 88, no. 8, pp. 36–40. (In Russ.)]
 7. Руководство по клинической иммунологии и аллергологии, иммуногенетике, иммунофармакологии (для врачей общей практики): в 2 т. / Под ред. В.И. Покровского. — М.: Триада, 2005. [*Rukovodstvo po klinicheskoi immunologii i allergologii, immunogenetike, immunofarmakologii (dlya vrachei obshchei praktiki): v 2 t. / Pod red. V.I. Pokrovskogo* [Manual of clinical immunology and allergology, immunogenetics, immunopharmacology (for general practitioners): in 2 vol. Ed. Pokrovskii V.I.]. Moscow: Triada, 2005.]
 8. Стройкова Т.Р., Башкина О.А., Донская М.Г. Клинико-диагностическое значение плазменного эндотелина-1 и фактора роста фибробластов у детей с тяжелым течением бронхиальной астмы // Астраханский медицинский журнал. 2014. Т. 9, № 2. С. 84–88. [Stroykova T.R., Bashkina O.A., Donskaya M.G. Clinical diagnostic value of plasma endothelin-1 and fibroblast growth factor in children with severe asthma. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal = Astrakhan Medical Journal*, 2014, vol. 9, no. 2, pp. 84–88. (In Russ.)]
 9. Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Кашуба Э.А. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008. Т. 85, № 11. С. 48–55. [Tjul'kova T.E., Chugaev Ju.P., Kashuba Je.A. Features of functioning of the immune system in TB infection. *Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh = Problems of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, vol. 85, no. 11, pp. 48–55. (In Russ.)]
 10. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Аутоиммунные аспекты нарушения коллагенового гомеостаза при недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Медицинская иммунология. 2007. Т. 9, № 1. С. 61–68. [Jagoda A.V., Gladkih N.N. Autoimmune aspects of violations of collagen homeostasis in undifferentiated connective tissue dysplasia. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2007, vol. 9, no. 1, pp. 61–68. (In Russ.)]
 11. Capossela S., Schläfli P., Bertolo A., Janner T., Stadler B.M., Pötzel T., Baur M., Stoyanov J.V. Degenerated human intervertebral discs contain autoantibodies against extracellular matrix proteins. *Eur. Cell Mater.*, 2014, vol. 27, pp. 251–263.
 12. Elkington P.T., Ugarte-Gil C.A., Friedland J.S. Matrix metalloproteinases in tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 38, no. 2, pp. 456–464.
 13. Elkington P., Shiomi T., Breen R., Nuttall R.K., Ugarte-Gil C.A., Walker N.F., Saraiva L., Pedersen B., Mauri F., Lipman M., Edwards D.R., Robertson B.D., D'Armiento J., Friedland J.S. MMP-1 drives immunopathology in human tuberculosis and transgenic mice. *J. Clin. Invest.*, 2011, vol. 121, no. 5, pp. 1827–1833.
 14. Gordon M.K., Hahn R.A. Collagens. *Cell Tissue Res.*, 2010, vol. 339, no. 1, pp. 247–257.
 15. Han M., Yue J., Lian Y.Y., Zhao Y.L., Wang H.X., Liu L.R. Relationship between single nucleotide polymorphism of interleukin-18 and susceptibility to pulmonary tuberculosis in the Chinese Han population. *Microbiol. Immunol.*, 2011, vol. 55, no. 6, pp. 388–393.
 16. Quiding-Järbrink M., Smith D.A., Bancroft G.J. Production of matrix metalloproteinases in response to mycobacterial infection. *Infect. Immun.*, 2001, vol. 69, no. 9, pp. 5661–5670.
 17. Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2011, vol. 3, no. 1, pp. a004978.
 18. Salgame P. MMPs in tuberculosis: granuloma creators and tissue destroyers. *J. Clin. Invest.*, 2011, vol. 121, no. 5, pp. 1686–1688.
 19. Schluger N.W., Rom W.N. The host immune response to tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, vol. 157, no. 3, pp. 679–691.

Авторы:

Тарасова Л.Г., к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии ГБОУ ВПО АГМА МЗ РФ, Астрахань, Россия;

Стрельцова Е.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиатрии ГБОУ ВПО АГМА МЗ РФ, Астрахань, Россия.

Authors:

Tarasova L.G., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Phthisiology, Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan, Russian Federation;

Strel'tsova E.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of Department of Phthisiology, Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan, Russian Federation.