

УДК 616.24-002.5:615-015.8]616-91.8

DOI: 10.12737/article_5a9f2c1d9397c5.08336138

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОЧНО-ТКАНЕВЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМИ ШТАММАМИ**Р.А.Барабаш, И.Ю.Макаров**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ

Одной из основных причин эпидемического неблагополучия по туберкулезу в нашей стране является распространение штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, обладающих множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Данное резкое утяжеление структуры лекарственной устойчивости, объясняется широкой циркуляцией на территории Российской Федерации штаммов микобактерий генетического семейства *Beijing*. Каждый из этапов такого развивающегося инфекционного процесса характеризуется определенными тканевыми и клеточными реакциями, сдвигами в обменных процессах, метаболизме и функциональном состоянии клеток, участвующих в воспалительном процессе. Литературный обзор охватывает биологические свойства этого штамма, морфологию микотуберкулезного воспаления с позиции клеточно-тканевых реакций, роль сосудистого русла в данном воспалении, а также изучение функциональной активности клеточных элементов в зоне туберкулезного воспаления с помощью иммуногистохимического исследования.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, туберкулез, лекарственная устойчивость, легкие, макрофаги, альвеолоциты.

SUMMARY**MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CELLULAR AND TISSUE REACTIONS IN TUBERCULOUS INFECTIONS CAUSED BY DRUG-RESISTANT STRAINS****R.A.Barabash, I.Yu.Makarov**

Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

One of the main causes of the epidemic of tuberculosis in our country is the spread of strains of *Mycobacterium tuberculosis*, which are multiple and extensively drug-resistant. This serious drug resistance structure is explained by the wide circulation of strains of mycobacteria of the genetic family *Beijing* in the Russian Federation. Each of the stages of such an evolving infectious process is characterized by certain tissue and cellular reactions, shifts in metabolism and functional state of cells involved in the inflammatory process. The literature review covers the biological properties of this strain, the morphology of mycotuberculous inflammation from the position of cell-tissue reactions, the role

of the vascular bed in this inflammation, and the study of the functional activity of cellular elements in the zone of tuberculous inflammation with the help of immunohistochemical study.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis, drug resistance, lungs, macrophages, alveolocytes.

Эпидемиологические данные за последнее десятилетие демонстрируют последовательное снижение показателей заболеваемости, распространенности туберкулеза (ТБ) и смертности от него в нашей стране, однако проблема лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), а именно множественной резистентности, признана ВОЗ глобальной угрозой (Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance, 2006). Основой послужило то, что в последние годы причиной смерти больных ТБ в 98% случаев являются мультирезистентные штаммы [18, 19, 22, 24, 34].

МБТ относятся к кислотоустойчивым патогенным микобактериям с достаточно широким спектром изменчивости морфологических, культуральных и биологических особенностей. Особый интерес представляет резистентность бактериальной клетки к лекарственному антибактериальному агенту, обеспечивающаяся возникновением такой формы изменчивости, как лекарственная устойчивость. Исследования на молекулярном уровне позволили раскрыть некоторые механизмы ее развития к противотуберкулезным препаратам. Установлено, что резистентность обусловлена одной или несколькими хромосомными мутациями в независимых генах МБТ. Так, например, устойчивость к рифампицину и изониазиду обусловлена мутациями в генах *rpoB*, *katG*, *inhA* и *ahpC* [7]. После возникновения селекции лекарственно-устойчивых штаммов, они могут передаваться воздушно-капельным путем от больного к здоровому человеку [11]. Наряду с этим высказывается предположение о том, что ослабление иммунной системы организма может служить одним из факторов развития лекарственно-устойчивого ТБ при микст-инфекции штаммами МБТ с различающейся чувствительностью к лекарственной терапии с последующим отбором в ходе эволюции инфекционного процесса и на фоне лечения наиболее агрессивных вариантов возбудителя, устойчивых к действию лекарственных средств и факторов противoinфекционной защиты. Установлено также, что у больных ТБ, выделяющих лекарственно-устойчивые МБТ, нарушения индуктивной и эффекторной стадий иммунного ответа носят более выраженный характер, чем у больных, вы-

деляющих чувствительные к противотуберкулезным препаратам МБТ, и усугубляются по мере расширения спектра лекарственной бактериорезистентности. Однако молекулярные механизмы этого феномена до настоящего времени остаются неизученными [17].

Лекарственная устойчивость может быть первичной при выделении устойчивого штамма у ранее не леченного больного и вторичной, приобретенной в процессе химиотерапии. Лекарственная устойчивость описана по отношению ко всем известным специфическим в отношении ТБ препаратам и их сочетаниям [14]. Первичную и вторичную лекарственную устойчивость МБТ по спектру разделяют на монорезистентность – устойчивость к одному из противотуберкулезных препаратов основного (первого) ряда, полирезистентность – устойчивость к двум и более базовым препаратам, но не к рифампицину и изониазиду одновременно, и мультирезистентность или множественную устойчивость МБТ одновременно к изониазиду, рифампицину и любому другому противотуберкулезному препарату. В настоящее время выделяют еще один тип устойчивости – широкую лекарственную устойчивость, характеризующуюся резистентностью МБТ к препаратам первой линии (изониазиду и рифампицину), любым фторхинолонам и, по крайней мере, к одному из трех инъекционных препаратов второй линии (амикацину, канамицину или капреомицину). Данный вариант является наиболее неблагоприятным. В 2013 г. в мире у 9,0% больных ТБ диагностировали широкую лекарственную устойчивость МБТ (в 2010 г. – 5,4%) [28].

Широкая лекарственная устойчивость формируется на фоне прерванного или безуспешного лечения больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью. Среди больных ТБ с широкой лекарственной устойчивостью отмечается высокая летальность: более 48% больных умерли в течение трехлетнего срока наблюдения с момента регистрации данной формы ТБ [4].

Для оценки биологических свойств мультирезистентных штаммов МБТ используется метод количественной оценки вирулентности по числу колониеобразующих единиц. Выявлено, что у отдельных устойчивых изолятов МБТ отмечен более низкий уровень накопления их в органах по сравнению с чувствительными штаммами. Некоторые резистентные изоляты практически не отличаются от вирулентных чувствительных штаммов и обладают выраженной пневмотропностью, что указывает на их эпидемиологическую опасность. Отсюда вывод, что биологическая активность лекарственно-устойчивых МБТ по сравнению с их чувствительными видами, характеризуется более массивным ростом при более медленной скорости роста на плотных питательных средах. По своей вирулентности они не уступают чувствительным штаммам МБТ [12].

Благодаря многочисленным исследованиям в области микробиологии, касающихся генотипирования и дифференцировки МБТ на уровне хромосомной ДНК,

удалось определить, что среди микобактерий, выделяемых больными ТБ, преобладают штаммы генетического семейства *Beijing*. Вирулентность этого штамма, циркулирующего в Северо-Западном регионе России, выше вирулентности штаммов того же генотипа, встречающихся в Бразилии. Существует предрасположенность к туберкулезным процессам, вызванным МБТ семейства *Beijing* у больных – носителей С-аллеля рецепторов к IL-1 [12]. Такие МБТ характеризуются способностью вызывать тяжелые, трудно поддающиеся лечению случаи ТБ легких с высоким уровнем смертности, в том числе и благодаря наличию возможности обойти иммунологическую защиту организма, сформированную вакциной БЦЖ. Установлено, что конкретно для этого штамма характерна повышенная изменчивость и ассоциированность с мультирезистентностью [5, 13].

Из данной информации можно сделать вывод, что резкое утяжеление структуры лекарственной устойчивости за счет роста мультирезистентности и широкой лекарственной устойчивости объясняется обширной циркуляцией на территории России штаммов *M. tuberculosis* генетического семейства *Beijing*. Вызванную таким патогеном туберкулезную инфекцию отличает тяжелое течение с исходом в хроническую рецидивирующую форму, плохо поддающуюся противотуберкулезной химиотерапии и требующую применения хирургических методов лечения.

Что касается морфологии микотуберкулезного воспаления, то она самым тесным образом связана с состоянием иммунной системы организма больного и в значительной степени определяется ею. Но нельзя также забывать и о биологических свойствах возбудителя – МБТ вызывает в организме сложное многообразие иммунных клеточных реакций, к числу которых относится выраженная клеточная гиперчувствительность. Каждый из этапов этого инфекционного процесса характеризуется определенными тканевыми и клеточными реакциями, сдвигами в обменных процессах и функциональном состоянии клеток [21, 31].

Антигенпрезентирующие клетки, а именно альвеолярные макрофаги/моноциты и дендритные клетки, являясь представителями естественной иммунологической резистентности, оказывают решающее влияние на формирование антимиkobактериального иммунитета. Они обеспечивают первый этап иммунного ответа: связывание, поглощение и расщепление инфектогена, его презентацию Т-лимфоцитам и синтез цитокинов, активирующих Т-клеточное звено иммунитета [17, 27].

Эффективный ответ Т-клеток приводит к снижению риска развития активного туберкулезного процесса на протяжении всей жизни [23]. Согласно данным, используя истощение антител и Т-клеточный перенос у различных мышей с дефицитом Т-клеток, можно сделать вывод, что у мышей активация CD4+ или CD8+ Т-клеток важна для поддержания низкой бактериальной нагрузки в тканях. У людей важность ответа CD4+ Т-клеток подтверждается резко повышен-

ным риском развития активного туберкулеза с ко-инфекцией вируса иммунодефицита человека, который снижает количество CD4⁺ Т-клеток у пациентов. Обильные косвенные данные также подтверждают, что эффекторные функции человеческих CD8⁺ Т-клеток способны подавлять рост микобактерий, хотя активационные элементы для различных популяций CD8⁺ Т-клеток остаются неуловимыми. Таким образом, терапевтические и вакцинные стратегии, направленные на развитие защитных реакций Т-клеток, были бы полезны для минимизации курса лечения антибиотиками, предотвращения распространения резистентного к лекарственным средствам ТБ и уменьшения снижения воспалительных реакций и травм легких [12, 33].

Реакция легочной ткани на внедрение МБТ определяется характером инфицирования – первичным (экзогенным) или вторичным (эндогенным), развивающимся под воздействием неблагоприятных факторов на фоне предварительного инфицирования в прошлом, с быстрым формированием реакции гиперчувствительности замедленного типа, определяющей образование специфических гранул [15, 17]. Как при любых других гранулемах, воспаление начинается с различной степени повреждения ткани вплоть до некроза, в дальнейшем к очагу повреждения мигрируют нейтрофилы, служащие первой линией защиты, а вскоре вслед за ними появляются мононуклеарные клетки – активные макрофаги и дендритные клетки. Нейтрофилы гибнут из-за слабого для МБТ бактерицидного потенциала, с развитием местной неспецифической воспалительной реакции, нарушением микроциркуляции, экссудацией плазмы. В дальнейшем, будучи недостаточно эффективными в борьбе с МБТ, нейтрофилы располагаются в небольшом количестве по периферии гранулемы и играют важную роль в фагоцитозе более мелких субклеточных элементов, а макрофаги, обладая большой фагоцитарной активностью, сдерживают размножение бактерий, что постепенно ведет к нарастанию клеточного иммунитета. Однако микобактерии способны блокировать секреторную реакцию альвеолярных макрофагов, тормозить слияние лизосомы с фагосомой, тем самым обуславливая незавершенный фагоцитоз МБТ и формирование многослойных мембран, которые препятствуют контакту с бактерицидными веществами [2, 15, 19, 21].

Внутрисосудистые и интерстициальные макрофаги различаются по местоположению и функции от альвеолярных макрофагов. Предполагают, что интерстициальные макрофаги функционируют в регуляции фиброза ткани, воспаления и представления антигена, тогда как внутрисосудистые макрофаги «рекрутируют» нейтрофилы или миелоидные клетки [30].

Что касается дендритных клеток, их роль заключается не только в фагоцитировании МБТ. Благодаря тому, что на клеточной мембране дендритных клеток локализуются гликопротеиды главного комплекса гистосовместимости (HLA), Т-лимфоциты, реагирующие на чужеродные антигены только в комплексе с антигенами HLA, контактируя с инфицированными дендрит-

ными клетками дифференцируются на субпопуляции. Затем происходит активация цитотоксических Т-лимфоцитов, взаимодействие Т-лимфоцитов и макрофагов, стимуляция В-клеток и макрофагов к уничтожению МБТ [26, 29].

В региональных лимфатических узлах происходит активация Т-клеток, зависящая от состава цитокинов и количества МБТ. С участием IL-12 и γ -интерферона (IFN γ) образуются Т-хелперы 1 типа (Th-1), которые, в свою очередь, секретируют IL-2, способствующий созреванию Th1 и цитотоксических CD8-лимфоцитов (выделяют перфорин, гранулизин для уничтожения инфицированных МБТ клеток) и IFN γ , который активирует альвеолярные макрофаги, а они затем – производство свободных радикалов и оксида азота для уничтожения МБТ, а также выделение фактора некроза опухоли альфа (TNF α). TNF α , продуцируемый активированными альвеолярными макрофагами, натуральными киллерными клетками и CD4⁺ лимфоцитами, стимулирует секрецию IL-8, который привлекает новые моноциты и лимфоциты к МБТ, способствует апоптозу инфицированных МБТ макрофагов, а также участвует в формировании специфической гранулемы. Именно фагоцитоз апоптотических телец (содержащих МБТ) соседними здоровыми макрофагами приводит к уничтожению МБТ [2, 9, 15, 20, 27, 35].

Таким образом, в лимфатическом узле дендритные клетки презентуют антигены МБТ Т-лимфоцитам, вследствие чего происходит дифференцирование сенсibilизированных (чувствительных к МБТ) CD4⁺ (хелперных) и CD8⁺ (цитотоксических) лимфоцитов, способствующих формированию гранулемы, и обеспечивают координацию различных клеток иммунной системы в подавлении инфекции [20, 23, 29].

Сенсibilизированные Т-лимфоциты и активированные альвеолярные макрофаги (с содержащимися в них МБТ) лимфогенным или гематогенным путем возвращаются в легкие, где формируются специфические гранулемы, где при длительной стимуляции МБТ активированные макрофаги могут превращаться в эпителиоидные клетки, которые секретируют фактор активации фибробластов, а затем сливаются и образуют гигантские клетки Пирогова-Лангханса. В связи с высвобождением лизосомальных гидролаз из разрушенных макрофагов, в центре гранулемы возникают дистрофические и некробиотические изменения, которые представлены казеозным некрозом. За счет увеличения зоны центрального некроза истончается воспалительно-клеточный вал, что свидетельствует о прогрессировании процесса с разрушением ткани. По периферии гранулемы накапливаются фибробласты, вырабатывающие коллаген с образованием фиброзной капсулы [2, 15, 21].

Клеточный состав туберкулезной гранулемы находится в состоянии динамики и меняется на разных стадиях их образования и инволюции. На высоте гранулематозной реакции преобладают Т-клетки, хотя присутствуют также и В-клетки, множество макрофагов, осуществляющих активную фагоцитарную функ-

цию.

Некоторые зарубежные ученые на основе молекулярно-клеточных исследований пришли к выводу, что трансформация макрофагов в эпителиальные клетки происходит за счет так называемой E-кадгерин-зависимой мезенхимально-эпителиальной трансформации (МЭТ). E-кадгерин (CD324) – белок, регулирующий межклеточную адгезию и пролиферацию эпителиальных клеток. Нарушение этих белково-опосредованных связей приводит к дезорганизации классической гранулемы, т.е. к увеличению доступа для иммунных клеток и снижению бактериальной нагрузки. Исследователи пришли к выводу, что гранулема служит в первую очередь защитой бактерий от организма хозяина. При микобактериальной инфекции макрофагальная гранулема также запрограммирована МЭТ и именно это влияет на течение инфекции и связанный с ней иммунный ответ [25].

Говоря о роли и морфологии сосудистого русла ткани легких, стоит сказать, что поражение эндотелия является важным звеном в патогенезе микобактериальной инфекции. Эндотелий служит барьером между кровью и тканями, участвует в процессах воспаления, проявляет антиагрегантные свойства, регулирует тонус сосудов, участвует в пролиферативных процессах гладкомышечных клеток. С повреждением эндотелиальных клеток уменьшается их способность высвобождать NO и эндотелиальные релаксирующие факторы, тогда как образование вазоконстрикторных факторов, напротив, увеличивается, снижается барьерная функция эндотелия и повышается его проницаемость для провоспалительных цитокинов, снижается его противомикробная активность за счет ингибирования воздействия на МБТ радикалов O₂ и оксида азота. В микроциркуляторном русле легких происходит транскапиллярный переход белков плазмы в паренхиму органа с развитием иммунопатологических процессов в нем за счет персистенции иммунных комплексов и дисбаланса цитокинов с макрофагальной дисфункцией и нарушением межклеточных взаимоотношений [3, 6, 10, 36].

В респираторном отделе легких морфологические изменения обусловлены высокой капиллярной и клеточной проницаемостью. В ответ на повреждающее действие МБТ повышается проницаемость микроциркуляторного русла, усиливается транскапиллярный переход жидкости и находящихся в ней веществ, а также клеточных элементов крови (нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, моноциты) из кровеносных сосудов в интерстициальную ткань. В альвеолярном эпителии – альвеолоцитах I и II типов, нарушение микроциркуляции жидкости ведет к возникновению внутриклеточного и интерстициального отека, набуханию клеток и их ультраструктурных элементов [6, 10].

Клетки I типа являются тонкими, плоскими и покрывают 93-97% альвеолярной поверхности, что обеспечивает эффективный газообмен. Эпителиальные клетки II типа являются кубическими, с апикальными микроворсинками и цитоплазматическими пластинчатыми телами. Они продуцируют и секретируют ли-

пиды и белки легочного сурфактанта, а также другие растворимые компоненты врожденной иммунной системы. Эти вещества обладают широко распространенной иммунной активностью, действуют как опсонины и/или микробные агрегирующие агенты, передающие сигналы молекулам, которые формируют иммунные клеточные фенотипы и микробициды, разрушающие или дестабилизирующие стенки микробных клеток [30].

Согласно недавним исследованиям зарубежных ученых, альвеолоциты II типа определяют как клеточный резервуар для МБТ, способный ускорять рост бактерий, в то же время потенциально избегая распознавания фагоцитами в альвеолах. Ускоренный внутриклеточный рост МБТ и высвобождение медиаторов воспаления альвеолоцитов могут приводить к повышенной восприимчивости к хозяину. Вероятно, что неспособность альвеолоцитов II типа эффективно проводить единовременный киллинг МБТ внутри цитозоля может способствовать дальнейшему росту вследствие некроза альвеолоцитов, что позволяет МБТ инфицировать соседние клетки. В качестве альтернативы, эти клетки могут потенциально действовать как убежище для МБТ во время установления инфекции, способствуя медленной, но устойчивой репликации, уклонению от обнаружения с помощью фагоцитов и минимизации агрессивного воспалительного ответа и повреждения тканей. Это может позволить МБТ адаптироваться, ограничивая его метаболизм и рост до реактивации латентной инфекции и перехода в активное заболевание. Наконец, альвеолоциты могут способствовать распространению инфекции путем обеспечения доступа МБТ к интерстициальному пространству через апикальную поверхность. В этом отношении МБТ может взаимодействовать с интерстициальными дендритными клетками, которые затем мигрируют в лимфатические узлы для стимуляции адаптивного иммунного ответа.

Эти данные базируются на экспериментах, проведенных как *in vitro*, так и *in vivo*: исследования с использованием клеточных линий показали рост МБТ, распространяющийся по всему эпителию от инфицированных некротических клеток на соседние клетки. Эксперименты *in vivo* демонстрируют ранний рост МБТ внутри альвеолоцитов II типа, а доказательства способности МБТ к репликации подтверждаются выделением бактериальной ДНК из альвеолярного эпителия у умерших, инфицированных МБТ индивидуумов. Кроме того, ДНК МБТ была обнаружена в эпителиальной ткани легкого, не связанной с гранулемами [32].

Механизм повреждения эндотелия микроциркуляторного русла и выхода клеток крови в периваскулярную соединительную ткань начинается со скапливания нейтрофильных лейкоцитов на внутренней поверхности капиллярной стенки. Воздействуя своими протеолитическими ферментами, они вызывают повреждение эндотелия, а также его базальной мембраны. Взаимодействие нейтрофильных лейкоцитов и эндотелиаль-

ных клеток вызывает цепь последовательных реакций, результатом которых является структурная перестройка эндотелиальных клеток – сокращение и повышение капиллярной проницаемости.

На начальном этапе воспаления, повышение клеточной и капиллярной проницаемости приводит к гидратации альвеолоцитов II типа, ответственных за синтез и секрецию сурфактанта. На более поздних этапах происходит развитие внутриальвеолярного отека с разрушением и инактивацией альвеолярного сурфактанта. Отсюда и возникает недостаточность сурфактантной системы, приводящая к развитию ателектазов, что только способствует прогрессированию туберкулезного процесса. Происходит разрушение клеток аэрогематического барьера, набухание основного вещества и разрыхление волокнистых структур соединительной ткани интерстиция, что уменьшает прочность респираторного отдела и усугубляет специфический процесс [6].

Во время формирования иммунной туберкулезной гранулемы, структурные и функциональные нарушения легочной паренхимы нарастают, а нарушения в микроциркуляторном русле приобретают глубокий и распространенный характер.

Наряду с этим, на фоне преобладания экссудативного характера воспаления с поражением микрогемациркуляторного русла легких, становится возможным значительное отложение фибрина в зоне воспаления. Поражение эндотелия сосудов приводит к активации и адгезии тромбоцитов и способствует выделению тканевого тромбопластина, играющего роль катализатора по отношению к начинающимся процессам локального выделения и свертывания фибрина. В патогенезе выпадения фибрина и формирования индуративного характера воспалительной тканевой реакции при ТБ важную роль играют альвеолярные макрофаги, обладающие способностью вырабатывать прокоагулянтные факторы, в частности тканевой тромбопластин и фактор V [8]. Развертывание патологических реакций в очаге воспаления активирует систему свертывания крови и влияет на локальное распределение фибрина, что вместе с коагулирующим воздействием на белковые субстанции альвеолярного экссудата иммунных комплексов и высвобождающихся липидных компонентов микобактериальной клетки приводит к образованию казеознофибринового сгустка. Последующий лизис фибрина в результате активации плазминовой системы в тканях и крови способствует расплавлению этого сгустка и образованию деструкции легочной ткани. Лизис обуславливается освобождением активатора плазминогена из эндотелия сосудистого, преимущественно венозного, русла, а также повышением активности альвеолярных макрофагов, также способных активировать фибринолиз и фагоцитировать фибрин и продукты его распада [8].

Как уже было сказано выше, важная роль в осуществлении метаболической функции легких, инициации и регуляции иммунного ответа на туберкулезную инфекцию принадлежит макрофагам, которые обла-

дают сильным фагоцитарным и бактерицидным потенциалом, регулируют секреторную и пролиферативную активность других клеточных элементов, контролируют объем внеклеточного матрикса, инициируют и модулируют иммунные реакции. Соотношение числа активно фагоцитирующих и синтезирующих макрофагов не только отражает характер тканевой реакции, происходящей в зоне туберкулезного воспаления, но может служить показателем активности патологического процесса. Поэтому изучение состояния макрофагальной активности при деструктивном ТБ с множественной/широкой лекарственной устойчивостью представляется особо интересным, тем более что в научной литературе информация о распределении макрофагов в легочной ткани и их качественные характеристики имеет весьма разрозненный характер.

Согласно единичным исследованиям, CD68 позитивные клетки наиболее широко распространены в специфическом грануляционном слое стенки прогрессирующей фиброзной каверны, имеют различные размеры, интенсивность экспрессии и по своей природе являются гистиоцитами и эпителиоидными макрофагами. Этот факт объясняется активизацией макрофагальной системы именно в зоне бронхо-кавернозного свища, где в условиях повышенной аэрации наиболее активно внеклеточно и внутриклеточно размножаются МБТ. Часть эпителиоидных клеток, нагруженных микобактериями, объединяются и формируют многоядерные гигантские клетки, которые выполняют преимущественно секреторную функцию. При этом, выделяя медиаторы воспаления, такие макрофаги в кооперации с Т-лимфоцитами участвуют в эффекторной фазе специфического иммунного ответа, реакции гиперчувствительности замедленного типа и поддержании хронического течения пролиферативного воспаления. Другая часть функционально-активных макрофагов в кооперации с нейтрофилами путем фагоцитоза и внеклеточного лизиса с помощью секреции ферментов (коллагеназы, эластазы, нейтральных протеиназ, кислых гидролаз), осуществляют функцию детоксикации – очищают ткань от продуктов распада клеток и межклеточного матрикса. Поступающие экзогенным путем микобактерии подвергаются процессингу в макрофагах, обязательным компонентом которых является эндосомальный компартмент, богатый молекулой CD68. Усиленное ферментное расщепление фагоцитируемого материала приводит также к лизису самой клетки, и, следовательно, к высвобождению антигенных детерминант, которые наблюдаются в очаге казеозного некроза. Если нарушается соотношение количества макрофагов в пользу таких клеток на фоне хронического иммунного воспаления, будут усиливаться прогрессирующие альтеративные процессы с активным бактериовыделением в зоне бронхо-кавернозного свища [16].

Приведенные в настоящем обзоре данные указывают, что в последние годы большую тревогу вызывает не просто ухудшение эпидемиологической ситуации по ТБ, а увеличение количества больных, выделяющих

МБТ, устойчивые к противотуберкулезным препаратам. Распространение лекарственно-устойчивых штаммов является одной из наиболее актуальных проблем инфекционных болезней. Мировое сообщество обеспокоено угрозой развития эпидемии смертельно опасного ТБ с множественной лекарственной устойчивостью. Проблема лекарственной устойчивости актуальна по нескольким причинам. Заболевание, вызванное штаммом МБТ, устойчивым к противотуберкулезным препаратам, характеризуется быстрым развитием и генерализацией, протекает в виде тяжелых деструктивных форм, имеет распространенный характер с преобладанием альтеративно-экссудативного компонента, сочетается с выраженным иммунодефицитом и, соответственно, трудно поддается лечению. Особенности иммунологической характеристики клеточного состава ткани легких из очага специфического воспаления при ТБ легких с учетом лекарственной чувствительности микобактерий, чрезвычайно важны для оценки патологического процесса на конкретном этапе заболевания. Дальнейшее изучение детальной характеристики иммунокомпетентных клеток в очаге поражения будет способствовать более глубокому пониманию особенностей механизмов иммунопатогенеза и выбора тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барнаулов А.О., Вишневецкий Б.И., Маничева О.А., Павлова М.В., Сапожникова Н.В. Значение цитотоксичности возбудителя в клиническом течении туберкулеза легких // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т.ХVII, №4. С.41–43.
2. Берестова А.В. Туберкулез: медико-социальные аспекты // Архив патологии. 1999. Т.61, №5. С.81–84.
3. Быхалов Л.С. Особенности экспрессии иммуногистохимического маркера CD34 в микроциркуляторном русле легких при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез // Фундаментальные исследования. 2014. №10-7. С.1284–1287. URL: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36105>
4. Васильева Н.Р., Вязовая А.А., Журавлев В.Ю., Соловьева Н.С., Мокроусов И.В., Нарвская О.В. Генотипы штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью и клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза легких // Инфекция и иммунитет. 2016. Т.6, №2. С.179–183.
5. Воронкова О.В., Уразова О.И., Хасанова Р.Р., Новицкий В.В., Чурина Е.Г., Наследникова И.О., Филинчук О.В., Серебрякова В.А., Колобовникова Ю.В. Генотипическая характеристика *M. tuberculosis* – возбудителей остро прогрессирующего деструктивного туберкулеза легких // Бюллетень сибирской медицины. 2011. №1. С.12–18.
6. Ерохин В.В. Молекулярные, субклеточные и клеточные механизмы патогенеза туберкулезного воспаления легких // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т.5, №2. С.267–269.
7. Исакова Ж.Т., Гончарова З.К., Алдашев А.А. Характеристика спектра лекарственной устойчивости рифампицин-резистентных штаммов *M. Tuberculosis* к другим противотуберкулезным препаратам первого ряда // Туберкулез и болезни легких. 2008. Т.85, №11. С.39–42.
8. Корж Е.В., Родимова Л.Н., Дмитриенко Е.В., Трушина Н.А., Филиппова О.К. Роль системы гемостаза в формировании деструкции при туберкулезе легких // Украинський пульмонологічний журнал. 2006. №2. С.70–72.
9. Кошкина А.А., Новицкий В.В., Уразова О.И., Есимова И.Е., Хасанова Р.Р. Особенности CD3/CD28-индуцированной секреции интерлейкина-2 и субпопуляционный состав Т-лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. №3(85), ч.2. С.92–95.
10. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Лепеха Л.Н., Ерохин В.В. Особенности синдрома системного воспалительного ответа и морфологических реакций в легочной ткани у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. 2011. Т.88, №10. С.44–49.
11. Кричевская Н.А. Роль молекулярно-генетических методов исследования лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в лечении больных деструктивным специфическим процессом легких // Современные проблемы науки и образования. 2014. №2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12350>
12. Макаров И.Ю. Структурно-функциональные изменения в эндокринных и иммунных органах при лекарственно-устойчивом туберкулезе легких: дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2007. 290 с.
13. Свистунов В.В. Молекулярно-биологическая характеристика возбудителя и патологоанатомические аспекты летальных исходов от туберкулеза в Иркутске в 2008-2011 гг. // Архив патологии. 2014. Т.76, №1. С.10-15.
14. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. М.: Медицина, 1986. 232 с.
15. Фещенко Ю. И., Лискина И. В., Рекалова Е. М. Морфологические особенности поражения легких при хроническом фиброзно-кавернозном мультирезистентном туберкулезе легких: современные представления об иммуноморфогенезе этого заболевания // Журнал Національної академії медичних наук України. 2013. Т.19, №3. С.320–330.
16. Филоненко Т.Г., Бисюк Ю.А. Функциональная активность макрофагов при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких // Таврический медико-биологический вестник. 2012. Т.15, №2, ч.3(58). С.252–257.
17. Хасанова Р.Р., Уразова О.И., Воронкова О.В., Новицкий В.В., Хаитова З.К., Есимова И.Е., Чурина Е.Г., Кошкина А.А. Продукция IL-12 β мононуклеарными лейкоцитами крови у больных туберкулезом легких в зависимости от спектра лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* // Иммунология. 2013, №2. С.115–118.

18. Яблонский П.К., Вишнеvский Б.И., Соловьева Н.С., Маничева О.А., Догонадзе М.З., Мельникова Н.Н., Журавлев В.Ю. Лекарственная устойчивость Mycobacterium tuberculosis при различных локализациях заболевания // Инфекция и иммунитет. 2016. Т.6, №2. С.133–140. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-133-140

19. Ahluwalia P.K., Pandey R.K., Sehajpal P.K., Prajapati V.K. Perturbed microRNA expression by Mycobacterium tuberculosis promotes macrophage polarization leading to pro-survival foam cell // *Frontiers in Immunology*. 2017. Vol.8. P.107. doi: 10.3389/fimmu.2017.00107

20. Behar S.M. Antigen-specific CD8(+) T cells and protective immunity to tuberculosis // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2013. Vol.783. P.141–163. doi: 10.1007/978-1-4614-6111-1_8

21. Cardona P.J., Ivanyi J. The secret trumps, impelling the pathogenicity of tubercle bacilli // *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2012. Vol.30, №3. P.172. doi: 10.1016/S0213-005X(11)70013-1

22. Chaves A.S., Rodrigues M.F., Mattos A.M., Teixeira H.C. Challenging Mycobacterium tuberculosis dormancy mechanisms and their immunodiagnostic potential // *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2015. Vol.19, №6. P.636–642. doi: 10.1016/j.bjid.2015.08.004

23. Cooper A.M. Cell-mediated immune responses in tuberculosis // *Annual Review of Immunology*. 2009. Vol.27. P.393–422. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132703

24. Coppola M., van den Eeden S.J., Wilson L., Franken K.L., Ottenhoff T.H., Geluk A. Synthetic long peptide derived from Mycobacterium tuberculosis latency antigen Rv1733c protects against tuberculosis // *Clinical and Vaccine Immunology*. 2015; Vol.22, №9. P.1060-1069. doi: 10.1128/CI.00271-15

25. Cronan M.R., Beerman R.W., Rosenberg A.F., Saelens J.W., Johnson M.G., Oehlers S.H., Sisk D.M., Jurcic Smith K.L., Medvitz N.A., Miller S.E., Trinh L.A., Fraser S.E., J.F. Madden, Turner J., J.E. Stout, Lee S., Tobin D.M. Macrophage epithelial reprogramming underlies mycobacterial granuloma formation and promotes infection // *Immunity*. 2016. Vol.45, №4. P.861–876. doi: 10.1016/j.immuni.2016.09.014

26. Flynn J.L., Goldstein M.M., Triebold K.J., Koller B., Bloom B.R. Major histocompatibility complex class I-restricted T cells are required for resistance to Mycobacterium tuberculosis infection // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992. Vol.89, №24. P.12013–12017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC50688/>

27. Flynn J.L., Chan J. Immunology of tuberculosis // *Annual Review of Immunology*. 2001; Vol.19. P.93–129. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.93

28. Global tuberculosis report 2014. World Health Organization, Geneva, 22 October 2014. URL: <https://reliefweb.int/report/world/global-tuberculosis-report-2014>

29. Grotzke J.E., Lewinsohn D.M. Role of CD8+ T lymphocytes in control of Mycobacterium tuberculosis infection // *Microbes and Infection*. 2005. Vol.7, №4. P.776-788. doi: 10.1016/j.micinf.2005.03.001

30. Rajaram M.V.S., Bin N., Dodd C.E., Schlesinger L.S. Macrophage immunoregulatory pathways in tuberculosis // *Seminars in Immunology*. 2014. Vol.26, №6. P.471–485. doi: 10.1016/j.smim.2014.09.010

31. Roupie V., Romano M., Zhang L., Korf H., Lin M.Y., Franken K.L., Ottenhoff T.H., Klein M.R., Huygen K. Immunogenicity of eight dormancy regulon-encoded proteins of Mycobacterium tuberculosis in DNA-vaccinated and tuberculosis-infected mice // *Infection and Immunity*. 2007. Vol.75, №2. P.941–949. doi: 10.1128/IAI.01137-06

32. Scordo J.M., Knoell D.L., Torrelles J.B. Alveolar epithelial cells in Mycobacterium tuberculosis infection: active players or innocent bystanders // *Journal of Innate Immunity*. 2016. Vol.8, №1. P.3–14; doi: 10.1159/000439275

33. Shouxiong H. Targeting innate-like T-cells in tuberculosis // *Frontiers of Immunology*. 2016. Vol.7. P.594. doi: 10.3389/fimmu.2016.00594

34. Singh S., Saraav I., Sharma S. Immunogenic potential of latency associated antigens against Mycobacterium tuberculosis // *Vaccine*. 2014. Vol.32, №6. P.712–716. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.065

35. Tascon R.E., Stavropoulos E., Lukacs K.V., Colston M.J. Protection against Mycobacterium tuberculosis infection by CD8+ T cells requires the production of gamma interferon // *Infection and Immunity*. 1998, Vol.66, №2. P.830–834. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC107978/>

36. Leyten E.M., Lin M.Y., Franken K.L., Friggen A.H., Prins C., van Meijgaarden K.E., Voskuil M.I., Weldingh K., Andersen P., Schoolnik G.K., Arend S.M., Ottenhoff T.H., Klein M.R. Human T-cell responses to 25 novel antigens encoded by genes of the dormancy regulon of Mycobacterium tuberculosis // *Microbes and Infection*. 2006. Vol.8, №8. P.2052-2060. doi: 10.1016/j.micinf.2006.03.018

REFERENCES

1. Barnaulov A.O., Vishnevsky B.I., Manicheva O.A., Pavlova M.V., Sapozhnikova N.V. The value of cytotoxicity of causative agent in clinical course of pulmonary tuberculosis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* 2010; 17(4):41–43 (in Russian).

2. Berestova A.V. Tuberculosis: medico-social aspects. *Arkhiv patologii* 1999; 61(5):81–84 (in Russian).

3. Bykhalov L.S. Features of expression of the immunohistochemical marker CD34 in the microcirculatory bed of the lungs in the co-infection of HIV/tuberculosis. *Fundamental'nye issledovaniya* 2014; 10(Pt7):1284–1287 (in Russian). Available at: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36105>

4. Vasilieva N.R., Vyazovaya A.A., Zhuravlev V.Yu., Solovieva N.S., Mokrousov I.V., Narvskaya O.V. Genotypes of extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains: clinical and epidemiological features of pulmonary tuberculosis. *Infektsiya i immunitet* 2016; 6(2):179–183 (in Russian).

5. Voronkova O.V., Urazova O.I., Khasanova R.R.,

Novitsky V.V., Churina Ye.G., Naslednikova I.O., Filinyuk O.V., Serebryakova V.A., Kolobovnikova Yu.V. The genotypical characteristic of *M. tuberculosis* – aetiological agents of acute progressive destructive pulmonary tuberculosis. *Byulleten' sibirskoi meditsiny* 2011; 1:12–18 (in Russian)

6. Yerokhin V.V. Molecular, subcellular and cellular pathogenesis mechanisms of tuberculous pneumonia. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2009; 5(2):267–269 (in Russian).

7. Isakova Zh.T., Goncharova Z.K., Aldashev A.A. Characteristics of the drug resistance spectrum of Rifampicin-resistant strains of *M. tuberculosis* to other first-line anti-tuberculosis drugs. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2008; 85(11):39–42 (in Russian).

8. Korzh E.V., Rodimova L.N., Dmitrienko E.V., Trushina N.A., Filippova O.K. The role of hemostasis in the formation of destruction in pulmonary tuberculosis. *Ukrains'kiy pul'monologichniy zhurnal* 2006; 2:70–72 (in Russian).

9. Koshkina A.A., Novitskiy V.V., Urazova O.I., Esimova I.E., Hasanova R.R. Peculiarities of CD3/CD28-induced secretion of interleukin-2 and subpopulation composition of T-lymphocytes in patients with pulmonary tuberculosis. *Byulleten' VTsNC SO RAMN* 2012; 3(Pt2):92–95 (in Russian).

10. Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Lepkha L.N., Erokhin V.V. The specific features of systemic inflammatory response syndrome and morphological reactions in the lung tissue of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2011; 88(10): 44–49 (in Russian).

11. Krichevskaya N.A. The role of molecular genetic methods for studying the drug resistance of the causative agent of tuberculosis in the treatment of patients with a destructive specific lung process. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2014; 2 (in Russian). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12350>

12. Makarov I.Yu. Structural and functional changes in endocrine and immune organs at drug-resistant pulmonary tuberculosis: abstract of PhD thesis. Novosibirsk; 2007 (in Russian).

13. Svistunov V.V. The molecular biological characteristics of the pathogen of tuberculosis and the pathoanatomic aspects of its fatal outcomes in Irkutsk in 2008–2011. *Arkiv patologii* 2014; 76(1):10–15 (in Russian).

14. Strukov A.I., Solov'eva I.P. Morphology of tuberculosis in modern conditions. Moscow: Meditsina; 1986 (in Russian).

15. Feshhenko Yu.I., Liskina I.V., Rekalova E.M. Morphological peculiarities of lung damage in chronic fibrocavernous multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: current ideas about immunomorphogenesis of this disease. *Zhurnal NAMN Ukraini* 2013; 19(3):320–330 (in Russian).

16. Filonenko T.G., Bisyuk Yu.A. Functional activity of macrophages at pulmonary fibrous-cavernous tuberculosis. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskii vestnik* 2012; 15(2Pt3):252–257 (in Russian).

17. Hasanova R.R., Urazova O.I., Voronkova O.V., Novitskiy V.V., Khaitova Z.K., Esimova I.E., Churina E.G., Koshkina A.A. IL-12B production by mononuclear blood leucocytes in patients with pulmonary tuberculosis, depending on the range of drug resistance of mycobacterium tuberculosis. *Immunologiya* 2013; 2:115–118 (in Russian).

18. Yablonskii P.K., Vishnevskiy B.I., Solovyeva N.S., Manicheva O.A., Dogonadze M.Z., Melnikova N.N., Zhuravlev V.Y. Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in different localizations of the disease. *Russian Journal of Infection and Immunity* 2016; 6(2):133–140 (in Russian). doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-133-140

19. Ahluwalia P.K., Pandey R.K., Sehajpal P.K., Prajapati V.K. Perturbed microRNA expression by Mycobacterium tuberculosis promotes macrophage polarization leading to pro-survival foam cell. *Frontiers in Immunology* 2017; 8:107. doi: 10.3389/fimmu.2017.00107

20. Behar S.M. Antigen-specific CD8(+) T cells and protective immunity to tuberculosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2013; 783:141–163. doi: 10.1007/978-1-4614-6111-1_8

21. Cardona P.J., Ivanyi J. The secret trumps, impelling the pathogenicity of tubercle bacilli. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2012; 30(3):172. doi: 10.1016/S0213-005X(11)70013-1

22. Chaves A.S., Rodrigues M.F., Mattos A.M., Teixeira H.C. Challenging Mycobacterium tuberculosis dormancy mechanisms and their immunodiagnostic potential. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2015; 19(6):636–642. doi: 10.1016/j.bjid.2015.08.004

23. Cooper A.M. Cell-mediated immune responses in tuberculosis. *Annual Review of Immunology* 2009; 27:393–422. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132703

24. Coppola M., van den Eeden S.J., Wilson L., Franken K.L., Ottenhoff T.H., Geluk A. Synthetic long peptide derived from Mycobacterium tuberculosis latency antigen Rv1733c protects against tuberculosis. *Clinical and Vaccine Immunology* 2015; 22(9):1060–1069. doi: 10.1128/CVI.00271-15

25. Cronan M.R., Beerman R.W., Rosenberg A.F., Saelens J.W., Johnson M.G., Oehlers S.H., Sisk D.M., Jurcic Smith K.L., Medvitz N.A., Miller S.E., Trinh L.A., Fraser S.E., J.F. Madden, Turner J., J.E. Stout, Lee S., Tobin D.M. Macrophage epithelial reprogramming underlies mycobacterial granuloma formation and promotes infection. *Immunity* 2016; 45(4):861–876. doi: 10.1016/j.immuni.2016.09.014

26. Flynn J.L., Goldstein M.M., Triebold K.J., Koller B., Bloom B.R. Major histocompatibility complex class I-restricted T cells are required for resistance to Mycobacterium tuberculosis infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1992; 89(24):12013–12017. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC50688/

27. Flynn J.L., Chan J. Immunology of tuberculosis. *Annual Review of Immunology* 2001; 19:93–129. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.93

28. Global tuberculosis report 2014. World Health Organization: Geneva, 22 October 2014. Available at:

<https://reliefweb.int/report/world/global-tuberculosis-report-2014>

29. Grotzke J.E., Lewinsohn D.M. Role of CD8+ T lymphocytes in control of Mycobacterium tuberculosis infection. *Microbes and Infection* 2005; 7(4):776–788. doi: 10.1016/j.micinf.2005.03.001

30. Rajaram M.V.S., Bin N., Dodd C.E., Schlesinger L.S. Macrophage immunoregulatory pathways in tuberculosis. *Seminars in Immunology* 2014; 26(6):471–485. doi: 10.1016/j.smim.2014.09.010

31. Roupie V., Romano M., Zhang L., Korf H., Lin M.Y., Franken K.L., Ottenhoff T.H., Klein M.R., Huygen K. Immunogenicity of eight dormancy regulon-encoded proteins of Mycobacterium tuberculosis in DNA-vaccinated and tuberculosis-infected mice. *Infection and Immunity* 2007; 75(2):941–949. doi: 10.1128/IAI.01137-06

32. Scordo J. M., Knoell D.L., Torrelles J.B. Alveolar epithelial cells in Mycobacterium tuberculosis infection: active players or innocent bystanders. *Journal of Innate Immunity* 2016; 8(1):3–14. doi: 10.1159/000439275

33. Shouxiong H. Targeting innate-like T-cells in tuberculosis. *Frontiers of Immunology* 2016; 7:594. doi: 10.3389/fimmu.2016.00594

34. Singh S., Saraav I., Sharma S. Immunogenic potential of latency associated antigens against Mycobacterium tuberculosis. *Vaccine* 2014; 32(6):712–716. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.065

35. Tascon R.E., Stavropoulos E., Lukacs K.V., Colston M.J. Protection against Mycobacterium tuberculosis infection by CD8+ T cells requires the production of gamma interferon. *Infection and Immunity* 1998; 66(2):830–834. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC107978/>

36. Leyten E.M., Lin M.Y., Franken K.L., Friggen A.H., Prins C., van Meijgaarden K.E., Voskuil M.I., Weldingh K., Andersen P., Schoolnik G.K., Arend S.M., Ottenhoff T.H., Klein M.R. Human T-cell responses to 25 novel antigens encoded by genes of the dormancy regulon of Mycobacterium tuberculosis. *Microbes and Infection* 2006; 8(8):2052–2060. doi: 10.1016/j.micinf.2006.03.018

Поступила 13.12.2017

Контактная информация

Игорь Юрьевич Макаров,

доктор медицинских наук, профессор,

заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины,

Амурская государственная медицинская академия,

675000, г. Благовещенск, ул. Горького 95.

E-mail: prorektoragma@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' Yu. Makarov,

MD, PhD, DSc, Professor,

Head of Department of Pathological Anatomy with the Course of Forensic Medicine,

Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: prorektoragma@mail.ru