

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ, СУБКЛЕТОЧНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ЛЕГКИХ

В.В. Ерохин — директор Центрального НИИ туберкулеза РАМН, чл.-кор. РАМН, профессор, доктор медицинских наук. E-mail: citramn@online.ru

MOLECULAR, SUBCELLULAR AND CELLULAR PATHOGENESIS MECHANISMS OF TUBERCULOUS PNEUMONIA

V.V. Yerokhin — Head of Saratov Central Scientific Research Institute of Tuberculosis, RAMS Corresponding Member, Professor, Doctor of Medical Science. E-mail: citramn@online.ru

Дата поступления — 31.03.09 г.

Дата принятия в печать — 22.04.09 г.

В.В. Ерохин. Молекулярные, субклеточные и клеточные механизмы патогенеза туберкулезного воспаления легких. Саратовский научно-медицинский журнал, 2009, том 5, № 2, с. 267–269.

Рассмотрены механизмы патогенеза туберкулеза. Показано, что в терапии туберкулеза легких важное место должно принадлежать средствам патогенетической терапии, направленной на улучшение легочного кровообращения и условий жизнедеятельности клеток паренхимы легкого, восстановление местного тканевого иммунитета, включая макрофагальную систему и другие защитные механизмы, стимулирование синтеза и секреции сурфактанта, а также использование препаратов сурфактанта.

Ключевые слова: туберкулез легких, механизмы патогенеза, сурфактант.

V.V. Yerokhin. Molecular, Subcellular and Cellular Pathogenesis Mechanisms of Tuberculous Pneumonia. Saratov Journal of Medical Scientific Research, 2009, vol. 5, № 2, p. 267–269.

Pathogenesis mechanisms of tuberculosis have been considered. It is shown, that important place in pulmonary tuberculosis therapy should belong to the means of pathogenetic therapy directed to the improvement of pulmonary circulation and living conditions of cells of lung parenchyma, restoration of local tissue immunity, including macrophage system and other defensive mechanisms, synthesis and secretion stimulation of surfactant, and use of surfactant medications.

Key words: pulmonary tuberculosis, pathogenesis mechanisms, surfactant.

Известно, что развитие и течение туберкулезного воспаления определяется состоянием защитных сил, иммунного статуса макроорганизма и биологическими свойствами микобактерий туберкулеза [1, 2, 8, 9, 10, 11]. Каждый из этапов развивающегося туберкулеза характеризуется определенными тканевыми и клеточными реакциями, сдвигами в обменных процессах, метаболизме и функциональном состоянии клеток, участвующих в воспалительном процессе. Если на начальном этапе преобладают инфильтративно-пролиферативные процессы и реакция системы микроциркуляторного русла, то в дальнейшем эти реакции сопровождаются формированием лимфоидно-макрофагальных и эпителиоидно-клеточных бугорков и очагов, воспаление приобретает признаки специфического. Усиление последних ведет к образованию крупных, нередко сливных, эпителиоидно-клеточных очагов с казеозным некрозом и распадом в центральной зоне.

Каждый из этапов экспериментального туберкулезного воспаления, вызванного вирулентными микобактериями туберкулеза, представляет сложный комплекс структурной и функциональной перестройки различных систем и тканей организма, составляя вместе патогенез заболевания.

В ответ на повреждающее воздействие микобактерий туберкулеза повышается проницаемость системы микрососудов, усиливается транскапиллярный переход жидкости и находящихся в ней веществ, а также клеточных элементов крови — нейтрофильных лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов из кровеносных

сосудов в интерстициальную ткань. В респираторном отделе легких морфологические изменения обусловлены высокой капиллярной и клеточной проницаемостью, а также инфильтративными процессами. В эндотелиальных клетках выражены микропиноцитоз, набухание митохондрий, канальцев гранулярного цитоплазматического ретикула, отек цитоплазмы. Однако реакция эндотелия носит мозаичный характер, следовательно, различным будет и функциональное состояние эндотелиальных клеток (ЭК).

Аналогичная реакция в первые сроки эксперимента (до 7 дней) наблюдается и в альвеолярном эпителии — альвеолоцитах первого и второго типов. Нарушение микроциркуляции жидкости ведет к возникновению внутриклеточного, интерстициального и внутриальвеолярного отека, набуханию клеток и их внутриклеточных ультраструктурных элементов, локальному разрыхлению базальных мембран.

Начальные механизмы повреждения эндотелия микроциркуляторного русла и выхода клеток, циркулирующих в крови, в периваскулярную соединительную ткань в настоящее время достаточно хорошо изучены.

Так, нейтрофильные лейкоциты перед выходом из кровеносного русла скапливаются на внутренней поверхности капиллярной стенки, приклеиваются к эндотелиальным клеткам. В последующем наступает сокращение эндотелия и в образовавшуюся между двумя эндотелиальными клетками щель проникает нейтрофил. Кроме того, нейтрофильные лейкоциты путем воздействия протеолитических ферментов могут вызвать повреждение эндотелия, а также его базальной мембраны.

Исследование молекулярных механизмов взаимодействия нейтрофильных лейкоцитов и эндотелиальных клеток позволили установить важную и даже

Ответственный автор — **Ерохин Владислав Всеволодович**
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2,
Центральный НИИ туберкулеза РАМН,
тел. 8 499 785 90 19. Факс. 8 499 785 91 84,
E-mail: citramn@online.ru

ведущую роль последних в развитии начальной стадии воспалительной реакции [12]. Под влиянием различных цитокинов эндотелий выделяет биологически активные вещества — адгезивные молекулы (селектины), медиаторы, факторы роста, радикалы кислорода, оксид азота и др., обеспечивающие взаимодействие эндотелия и клеток крови. Показано, что L-селектин вызывает эффект “катящихся нейтрофилов” вдоль эндотелия кровеносного сосуда, являющегося начальным этапом адгезии нейтрофилов к поверхности эндотелия. Другой вид селектина (P-селектин) выделяется активированной эндотелиальной клеткой на поверхность, вызывая адгезию нейтрофилов. Третий представитель группы селектинов — E-селектин, который также выявляется на поверхности цитокин-стимулированных эндотелиальных клеток, вовлечен в процесс взаимодействия эндотелия посткапиллярных венул и T-лимфоцитов. Взаимодействие последних с эндотелием кровеносных сосудов зависит как от типа эндотелия, так и субпопуляции T-лимфоцитов. Клетки эндотелия являются основным местом синтеза пептидов, названных эндотелинами, которые вызывают сокращение гладкомышечных клеток артериол.

Установлена важная роль вазодилаторов, оказывающих стимулирующее действие на ЭК, при инициировании воспалительного процесса. Известны различные эндотелиальные факторы, вызывающие вазодилатацию, в частности, оксид азота, называемый эндотелиальным релаксирующим фактором. С активностью оксида азота связано и бактерицидное действие фагоцитирующих клеток.

ЭК вырабатывают фактор активации тромбоцитов (ФАТ), обладающий как релаксирующим, так и вазоконстрикторным действием в зависимости от его концентрации. В зоне воспаления преобладает вазодилаторный эффект. В отличие от других клеток, вырабатывающих ФАТ, ЭК не выделяют его во внеклеточное пространство, а экспрессируют на своей поверхности в виде связанного с клеточной мембраной медиатора. В таком виде ФАТ оказывает активирующее влияние на нейтрофильные лейкоциты, взаимодействуя с соответствующим ему поверхностным рецептором нейтрофила.

Биологически активные вещества вызывают структурную перестройку цитоскелета ЭК, приводя к их сокращению и повышению капиллярной проницаемости. Изменения в ЭК приводят к усилению взаимодействия эндотелия с нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами, моноцитами и другими клеточными элементами. Синтез и выделение различных цитокинов, изменение состава или активности адгезивных молекул регулирует развитие воспалительной реакции.

Результаты исследований показывают, что туберкулезное воспаление нарушает структурную организацию респираторного отдела легких, микроциркуляцию жидкости, вызывает морфофункциональные сдвиги в сурфактантной системе, обеспечивающей стабильное функционирование легких. Повышение капиллярной и клеточной проницаемости на первом этапе развития воспаления приводит к гидратации альвеолоцитов II типа, ответственных за синтез и секрецию сурфактанта, а также нарушению ультраструктурной организации внеклеточного сурфактантного комплекса, вымыванию его отечной жидкостью из гипофазы на альвеолярной поверхности и инактивации. Возникающая недостаточность сурфактантной системы приводит к развитию ателектазов, что способствует прогрессирующему специфическому процессу. Разрушение клеточного аэрогематического барьера, набухание основного вещества и разрыхление волокнистых структур соединительной ткани интерстиция, уменьшает прочность респираторного отдела легких, усугубляют тяжесть их поражения патологическим процессом.

В период формирования зрелой туберкулезной гранулемы структурные и функциональные нарушения легочной паренхимы нарастают. Отек, клеточная пролиферация и фибриллогенез резко изменяют респираторный отдел легких. Изменение условий жизнедеятельности отражаются на морфофункциональном состоянии клеточных элементов, вызывают прогрессирующее нарастание деструктивных процессов. Нарушения в микроциркуляторном русле и сурфактантной системе носят распространенный характер, изменяются физико-химические свойства легочного сурфактанта, появляются измененные формы мембранного компонента сурфактанта.

В основе нарушений, возникающих в сурфактантной системе легких, находятся следующие механизмы:

- 1) повреждение сурфактанта на альвеолярной поверхности;
- 2) изменение метаболизма и повреждение альвеолоцитов II типа;
- 3) нарушение механизмов удаления из альвеол отработанного сурфактанта;
- 4) нарушение механизмов нейрогуморальной регуляции поверхностно-активных свойств сурфактанта и другие.

Наши исследования позволили установить, что основным цитологическим механизмом, поддерживающим функциональный потенциал сурфактантной системы в измененном туберкулезом легком, является увеличение числа гипертрофированных, функционально активных форм альвеолоцитов II типа [1, 2].

Доказана ведущая роль T-лимфоцитов (CD4) в иммунопатогенезе туберкулеза. В экспериментах на гибридных мышках с разной чувствительностью и резистентностью к туберкулезной инфекции установлена прямая зависимость между количеством в легких клеток CD4+, CD27-, продуцирующих интерферон-гамма, и тяжестью течения туберкулезного процесса.

T-лимфоциты CD8 также выполняют важную защитную функцию при туберкулезе. Механизмы антимикробного действия Tл.-CD8 изучаются. Они могут реализовываться путем синтеза различных цитокинов (интерферон-гамма, фактор некроза опухоли), а также и пептидов, обладающих непосредственным бактерицидным действием на МБТ, находящихся в макрофагах.

Транскапиллярный переход плазменных белков крови способствует попаданию в интерстициальную ткань легкого циркулирующих в крови иммунных комплексов с последующим разворачиванием в ней как иммунологических, так и вторичных иммунопатологических реакций. Роль иммунопатологических процессов в патогенезе туберкулеза установлена, и она обусловлена длительной персистенцией циркулирующих в крови иммунных комплексов, их внутривнутрилегочной депозицией, дефектом системы фагоцитов, дисфункцией иммунной системы и дисбалансом продукции цитокинов, регулируемых межклеточные взаимодействия [5, 6].

Важная роль в осуществлении метаболической функции легких, инициации и регуляции иммунного ответа на туберкулезную инфекцию принадлежит альвеолярным макрофагам. Эти клеточные элементы характеризуются, как правило, хорошо развитой ультраструктурной организацией, указывающей на интенсивность метаболических процессов, высокую функциональную активность клеток. Альвеолярные макрофаги обладают сильным фагоцитарным и бактерицидным потенциалом (гидролитические и протеолитические ферменты, фосфолипазы, лизоцим, метаболиты кислорода, оксид азота), синтезируют и секретируют лейкотриены, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, ФАТ, другие биологически активные вещества [1, 5, 7, 13]. Фагоцитарная активность макрофагов обеспечивается наличием на клеточной

поверхности большой группы специализированных рецепторов к различным классам иммуноглобулинов, компонентам комплекса, цитокинам, фибронектину, ряду гормонов, различным белковым молекулам. Регулирующее влияние на иммунный ответ зависит и от количественного соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов, способности АМ модулировать транспорт антигена в лимфоидную ткань. Среди поглощенного макрофагом материала определяются микобактерии туберкулеза (МБТ), расположенные в фагосомах.

Альвеолярные макрофаги различаются по состоянию ультраструктуры. В одних может преобладать активный фагоцитоз, в других ведущей является синтетическая функция. 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.

При туберкулезе сохраняет свою актуальность проблема завершенности фагоцитоза. Результаты выполненных нами исследований экспериментального и клинического материала свидетельствуют о том, что исход взаимодействия между фагоцитом и возбудителем туберкулеза зависит от функционального состояния макрофага и биологических свойств микроорганизма. Попадая в фагосому, МБТ активируют механизмы, направленные на выживание возбудителя внутри фагосомы: блокирование созревания фагосомы, предупреждая тем самым процесс закисления ее содержимого, являющегося губительным для МБТ; торможение слияния фагосомы с лизосомами, содержащим сильнодействующие гидролитические ферменты, а также изменяют композицию липидов собственной клеточной стенки, защищающей от бактерицидных реакций макрофага.

В свою очередь, активированные макрофаги становятся способными предупредить или затормозить воздействие МБТ на процессы созревания фагосомы и формирование фаголизосомы, а также вырабатывать бактерицидные вещества, убивающие МБТ. Снижение фагоцитарной и синтетической активности макрофагальных элементов следует отнести к числу наиболее решающих факторов, способствующих персистенции микобактерий туберкулеза.

Появление фагоцитов в зоне воспаления сопровождается высвобождением ими в окружающую среду большого количества сильнодействующих гидролитических и протеолитических ферментов, обладающих разрушительным действием на тканевые структуры легкого, особенно выраженное при дефиците их ингибиторов [4]. Наиболее значительные метаболические нарушения наблюдаются у больных остро прогрессирующими формами туберкулеза легких, протекающих с преобладанием экссудативной и альтеративной тканевой реакции. При этом быстро наступает казеозный некроз с формированием острых полостей распада [3]. Течение прогрессирующих форм туберкулеза легких (казеозная пневмония, фиброзно-кавернозный и диссеминированный туберкулез), как правило, характеризуется выраженной Т-клеточной иммунодепрессией [11]. Механизмы развития иммунодефицита у больных прогрессирующими формами туберкулеза легких, в частности, казеозной пневмонией, сложные и продолжают изучаться. Подавление Т-клеточного иммунитета, сдвиг соотношения субпопуляций Тх/Тс в сторону Т-супрессоров, выраженная лимфопения приводят к нарушению межклеточных взаимодействий, угнетению гранулематозной реакции.

Дефицит активированных моноцитов и лимфоцитов, сочетающийся с их морфофункциональной неполноценностью, может быть следствием повышенного апоптоза. Результаты исследований этого явления при казеозной пневмонии показывают, что в перифе-

рической крови, в очаге поражения высок уровень клеток (20–35%), вступающих в апоптоз. Возникающий в таких случаях дисбаланс цитокинов служит маркером дефекта иммунной системы. Следовательно, установлен один из ведущих механизмов патогенеза прогрессирующего туберкулеза — повышенный апоптоз.

Этот процесс имеет характерные морфологические признаки, а такие как конденсация хроматина у ядерной мембраны, распад ядрышка, образование клеточных фрагментов (апоптозных тел), окруженных мембраной и их быстрое поглощение макрофагами.

Молекулярные и субклеточные механизмы апоптоза при туберкулезной инфекции продолжают изучаться. Вполне допустимо, что длительная туберкулезная интоксикация, воздействуя на костный мозг и органы иммуногенеза, приводит к выходу в кровь нефункционирующих лимфоцитов и моноцитов, удаление которых происходит путем апоптоза.

Результаты проведенных исследований являются основанием для ряда практических рекомендаций, направленных на повышение эффективности химиотерапии туберкулеза легких. Прежде всего, они должны быть направлены на развитие полноценных репаративных процессов, заживление с минимальными остаточными изменениями. Важное место должно принадлежать средствам патогенетической терапии, направленной на улучшение легочного кровообращения и условий жизнедеятельности клеток паренхимы легкого, стимулировать синтез и секреции сурфактанта, а также использование препаратов сурфактанта, в частности, сурфактанта-BL, разработанного в Санкт-Петербурге, восстановление местного тканевого иммунитета, включая макрофагальную систему и другие защитные механизмы.

Библиографический список

1. Ерохин, В.В. Функциональная морфология легких / В.В. Ерохин. — М.: Медицина, 1987. — 272 с.
2. Ерохин, В.В. Клеточная биология легких в норме и при патологии / В.В. Ерохин / Под ред. В.В. Ерохина и Л.К. Романовой. — М.: Медицина, 2000. — 496 с.
3. Патологоанатомическая диагностика прогрессирующих форм туберкулеза легких в связи с новой клинической классификацией / З.С. Земскова, О.А. Уварова, В.В. Ерохин // Пробл. туб. — 1996. — № 4. — С. 32.
4. Кауфман, О.Я. Макрофаги / О.Я. Кауфман, А.Б. Шехтер // Воспаление / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. — М.: Медицина, 1995. — С. 115.
5. Литвинов, В.И. Достижения и перспективы исследований в области иммунологии и иммуногенетики туберкулеза / В.И. Литвинов, А.М. Мороз, В.Я. Гергерт // Пробл. туб. — 1996. — № 6. — С. 14.
6. Лепеха, Л.Н. Макрофаги легких / Л.Н. Лепеха // Клеточная биология легких в норме и при патологии. / Под ред. В.В. Ерохина и Л.К. Романовой. — М.: Медицина, 2000. — С. 234.
7. Маянский, А.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский. — Новосибирск: Наука, 1989. — 344 с.
8. Пузик, В.И. Патоморфология современных форм легочного туберкулеза / В.И. Пузик, О.А. Уварова, М.М. Авербах. — М.: Медицина, 1973. — 216 с.
9. Струков А.И. Морфология туберкулеза в современных условиях / А.И. Струков, И.П. Соловьева — М.: Медицина, 1976. — С. 256.
10. Молекулярные механизмы межклеточных взаимодействий при туберкулезе / Г.О. Каминская, Р.Ю. Абдуллаев, Е.В. Григорьева, Б.А. Серебряная // Пробл. туб. — 1996. — № 6. — С. 19.
11. Хоменко, А.Г. Туберкулез. Руководство для врачей / А.Г. Хоменко — М.: Медицина, 1996. — 496 с.
12. Уэйр, Е.К. Физиология и патофизиология легочных сосудов / Е.К. Уэйр, Дж.Т. Ривс. — М. Медицина, 1995. — 589 с.
13. Van Furt, I.R. Origin and turnover of monocytes and macrophages / I.R. Van Furt // Cell Kinetic Inflammatory Reaction. — Berlin, 1989. — P. 125.