ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ЗЕРКАЛО ТУБЕРКУЛЕЗА

© Ирина Васильевна Беляева[1,2], Леонид Павлович Чурилов[2,3], Лия Робертовна Михайлова[3], Алексей Владимирович Николаев[2], Анна Андреевна Старшинова[2,3], Петр Казимирович Яблонский[2,3]

[1]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

[2] Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет. 199106, г. Санкт-Петербург, 21линия В.О, д. 8а.

[3] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии. 191036, г. Санкт-Петербург, пр. Лиговский, д. 2–4. E-mail: irivaba@mail.ru

Ключевые слова: туберкулез; витамин D; кателицидин; пролактин; аутоантитела; цитокины.

Введение. Туберкулез (ТБ) все еще мировая угроза здоровью и жизни. Возрастает количество мультирезистентных штаммов микобактерии ТБ, что требует новых подходов к лечению. Установлено, что риск заболевания ТБ связан с обеспеченностью витамином Д.

Введение витамина Д при его дефиците восстанавливает иммунные функции, толерогенное состояние дендритных клеток, повышает функцию Т-регуляторов, ингибирует Т-хелперы1, влияет на дифференцировку В-клеток. Активация Toll-подобных рецепторов микробными компонентами вызывает конверсию 25(OH) D_3 в активный метаболит $1,25(OH)_2D_3$ и последующую индукцию антимикробного пептида кателицидина. Кателицидин осуществляет антимикробную, антигрибковую и антивирусную функцию, стимулирует продукцию цитокинов, модулирует дифференцировку дендритных клеток. Особую роль играет кателицидин в защите против внутриклеточной микобактерии, индуцируя аутофагию в макрофагах.

Цель исследования. Оценить статус витамина D, витамин D-зависимые механизмы иммунитета и аутоиммунитета при разных формах активного легочного туберкулеза.

Материалы и методы. Образцы крови взяты в марте — мае в Санкт-Петербурге (59° северной широты) у 102 человек: больных с инфильтративным туберкулезом (ИТ) — непродолжительное течение, фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) — длительное и тяжелое течение и у здоровых доноров (ЗД). Методом иммуноферментного анализа исследованы: уровни двух форм витамина D, нескольких гормонов в сыворотке крови, кателицидина в плазме и продукция мононуклеарами периферической крови 9 цитокинов. Статистический анализ выполнен с помощью t–теста и теста Mann-Whitney.

Результаты. Статус витамина D определяется концентрацией кальцидиола $25(OH)D_3$, он был низким даже у здоровых взрослых доноров — 19.3±1.4 нг/мл; у всех больных он был существенно ниже. Нормы содержания кальцидиола в крови дискутируются, но, учитывая разные оценки, 30 нг/мл — это ее нижняя граница. У больных ФКТ уровень кальцидиола был снижен до 8.2±1.4 нг/мл! Концентрация кальцитриола $1.25(OH)_2 D_3$ в сыворотке крови больных ТБ не изменялась.

Мы не обнаружили ожидаемого повышения уровня кателицидина у больных по сравнению со здоровыми донорами, возможно, вследствие низкой концентрации 25(OH) D_3.

Пролактин рассматривают в качестве маркера аутоиммунных процессов, его содержание у больных туберкулезом было достоверно выше, чем у здоровых доноров. Концентрации прокальцитонина, трийодтиронина, тироксина и тиротропного гормона были нормальными.

Уровень индивидуальной средней иммунореактивности аутоантител к 24 антигенам был значительно снижен при туберкулезе по сравнению со здоровой популяцией, что указывает на поликлональную иммуносупрессию. Значительные отклонения уровня некоторых аутоантител — разных при ИТ и ФКТ — от уровня средней иммунореактивности были найдены у всех больных, но это повышение уровня аутоантител к некоторым антигенам не сопровождалось коморбидными аутоиммунными процессами соответствующих органов.

Индуцированная продукция IFN-γ, IL-2, IL-17 и IL-8 мононуклеарными клетками периферической крови была значительно повышена у больных обеих групп по сравнению с контролем, но уровни спонтанной продукции TNF-α, IL-1β и IL-6 были ниже у больных туберкулезом, чем у здоровых доноров.

Заключение.

Показано резкое снижение уровня основной формы витамина D у всех больных, более значительное у больных с длительно текущим туберкулезом, а также несостоятельность кателицидинового ответа. Молодые здоровые доноры в нашем регионе также демонстрируют недостаточную обеспеченность витамином Д.

Выявлены: поликлональная иммуносупрессия и повышенные уровни аутоантител ко многим антигенам, чему может способствовать гиперпролактинемия при туберкулезе.

Мы нашли значительные различия между двумя группами больных в уровнях продукции цитокинов. Более тяжелое и продолжительное течение туберкулеза и более глубокий дефицит витамина Д у больных ФКТ, чем у ИТ, сопровождались более высокими уровнями IFN-γ, TNF-α, IL-17 и IL-8.

Наши данные свидетельствуют о роли дефицита витамина D в формировании иммунного ответа при туберкулезе.