



## ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ЛЕГОЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Жумаев Мухтор Фатуллаевич

Бухарский государственный медицинский институт, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, доцент, PhD

Jumayev.muxtor@bsmi.uz

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17802377>

### ARTICLE INFO

Qabul qilindi: 25-noyabr 2025 yil  
Ma'qullandi: 28-noyabr 2025 yil  
Nashr qilindi: 30-noyabr 2025 yil

### KEYWORDS

туберкулез, *Mycobacterium tuberculosis*,  
иммунопатогенез,  
гранулема, макрофаги, Т-лимфоциты, цитокины, иммунное уклонение..

### ABSTRACT

Туберкулез (ТБ), вызываемый внутриклеточным патогеном *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), остается одной из ведущих причин смертности от инфекционных заболеваний в мире. Исход встречи макроорганизма с Mtb определяется сложным и многогранным иммунным ответом, который эволюционирует от начального контроля инфекции до формирования специфической гранулемы и, в ряде случаев, до деструктивного прогрессирующего заболевания. Данный обзор систематизирует современные представления о ключевых иммунологических изменениях в организме человека во время туберкулеза легких, охватывая как врожденные, так и адаптивные механизмы иммунитета. Мы рассматриваем роль различных иммунокомпетентных клеток (макрофагов, дендритных клеток, нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов), цитокиновых сетей и процессов иммунопатологии, которые лежат в основе защиты от Mtb, но также способствуют повреждению легочной ткани. Особое внимание уделяется механизмам, позволяющим Mtb уклоняться от иммунного ответа, и факторам, определяющим переход от латентной инфекции к активной форме болезни.

### Введение

*Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) — высокоуспешный патоген, инфицировавший около четверти населения земного шара [1]. У большинства инфицированных лиц развивается латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ), характеризующаяся контролем над бактерией без клинических симптомов. Однако примерно у 5-10% инфицированных в течение жизни развивается активный туберкулез, причем в 80-85% случаев поражаются легкие [2]. Переход от ЛТИ к активному заболеванию является следствием сбоя в иммунной системе хозяина. Таким образом, туберкулез легких представляет

собой наглядную модель динамического взаимодействия между патогеном и иммунной системой, где исход определяется тонким балансом между защитными и патологическими компонентами иммунного ответа.

### ### 1. Врожденный иммунитет: Первая линия обороны и ее ограничения

Вторжение *Mtb* в легкие через аэрозольный путь инициирует немедленный ответ врожденного иммунитета.

1.1. Распознавание патогена. Ключевую роль в распознавании *Mtb* играют паттерн-распознающие рецепторы (PRR) на клетках врожденного иммунитета, такие как Toll-подобные рецепторы (TLR), рецепторы NOD-подобные (NLR) и C-лектиновые рецепторы (например, Dectin-1, DC-SIGN) [3]. Взаимодействие лигандов *Mtb* (например, липоарабиноманнана, корд-фактора) с TLR2, TLR4 и TLR9 приводит к активации сигнальных путей (NF-κB, MAP-киназы) и индукции провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-12) и хемокинов (MCP-1, IL-8), которые рекрутируют другие иммунные клетки в очаг инфекции [4].

1.2. Альвеолярные макрофаги и фагоцитоз. Альвеолярные макрофаги являются первыми клетками, фагоцитирующими *Mtb*. Однако *Mtb* обладает множеством механизмов для выживания внутри макрофагов:

Ингибирование фаголизосомального слияния: Белки *Mtb* (например, PtpA, SapM) нарушают процесс созревания фагосом, предотвращая их закисление и контакт с лизосомальными ферментами [5].

Резистентность к активным формам кислорода (АФК) и азота (АФА): Несмотря на активацию NADPH-оксидазы и индуцибельной NO-синтазы (iNOS), *Mtb* обладает мощными антиоксидантными системами, позволяющими нейтрализовать бактерицидные молекулы.

Использование липидного метаболизма: *Mtb* перепрограммирует метаболизм макрофага, направляя поток липидов в фагосому, используя их в качестве источника питания [6].

1.3. Роль нейтрофилов. Нейтрофилы быстро прибывают в очаг инфекции. Они могут фагоцитировать и уничтожать *Mtb* с помощью своих гранул и NETosis (нейтрофильных внеклеточных ловушек). Однако их роль неоднозначна. С одной стороны, они могут ограничивать раннее распространение инфекции. С другой стороны, чрезмерный нейтрофильный ответ ассоциирован с тяжелыми формами ТБ и способствует разрушению ткани, высвобождая протеазы и провоспалительные медиаторы [7]. Нейтрофилы могут даже служить "тroyанским конем" для диссеминации бактерий.

### ### 2. Адаптивный иммунитет: Формирование гранулемы и контроль инфекции

Примерно через 2-3 недели после инфицирования развивается адаптивный иммунный ответ, который является центральным для контроля над *Mtb*.

2.1. Формирование гранулемы. Гранулема — это характерный патогномичный признак туберкулеза, представляющий собой организованную структуру, состоящую из макрофагов, эпителиоидных клеток, многоядерных клеток Пирогова-Лангханса, лимфоцитов, фибробластов и капсулы из коллагена. Гранулема служит "тюрьмой" для бактерий, изолируя их и создавая микросреду, неблагоприятную для их размножения [8].

## 2.2. Ключевая роль Т-лимфоцитов.

CD4+ Т-хелперы 1 типа (Th1): Являются краеугольным камнем противотуберкулезного иммунитета. Распознавая антигены Mtb, представленные в контексте МНС-II, они продуцируют ключевые цитокины ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ . ИФН- $\gamma$  активирует макрофаги, усиливая их бактерицидную активность (индукция iNOS, аутофагии) [9]. Дефицит CD4+ Т-клеток (как при ВИЧ-инфекции) является мощнейшим фактором риска развития активного ТБ.

CD8+ Т-лимфоциты: Распознают антигены в контексте МНС-I и способны лизировать инфицированные макрофаги, высвобождая бактерии для последующего фагоцитоза "свежими" макрофагами. Они также продуцируют ИФН- $\gamma$  и перфорин/гранзимы [10].

Нетрадиционные Т-лимфоциты: К ним относятся CD1-рестрицированные Т-клетки (распознающие липидные антигены), МАИТ-клетки (мукозально-ассоциированные инвариантные Т-клетки) и  $\gamma\delta$  Т-клетки. Они обеспечивают быстрый, неспецифический ответ в местах входных ворот инфекции и вносят вклад в продукцию ИФН- $\gamma$  и цитолитическую активность [11].

2.3. Гуморальный иммунитет. Роль В-клеток и антител при туберкулезе долгое время считалась второстепенной. Однако современные данные указывают на то, что В-клетки не только продуцируют антитела (возможно, опсонизирующие бактерии), но и выступают как антиген-презентирующие клетки, а также организуют структуру гранулемы, формируя лимфоидные фолликулы на ее периферии [12].

### ### 3. Цитокиновый баланс: Ось защиты и разрушения

Цитокины являются дирижерами иммунного ответа при ТБ.

Защитные цитокины: ИЛ-12 (индуцирует дифференцировку Th1), ИФН- $\gamma$  (активирует макрофаги), ФНО- $\alpha$  (критичен для поддержания целостности гранулемы) [13]. Блокада ФНО- $\alpha$  при лечении аутоиммунных заболеваний приводит к реактивации ЛТИ, что подчеркивает его ключевую роль.

Иммуносупрессивные и патологические цитокины: ИЛ-10 подавляет активность макрофагов и функцию Т-клеток. TGF- $\beta$  обладает мощным противовоспалительным действием, но также способствует фиброзу. При прогрессировании заболевания наблюдается дисбаланс в сторону Th2-ответа (ИЛ-4, ИЛ-13) и продукции ИЛ-17, который, рекрутируя нейтрофилы, может усугублять воспаление и повреждение ткани [14].

### ### 4. Иммунопатология и прогрессирование заболевания

Активный туберкулез легких характеризуется деструкцией легочной ткани, казеозным некрозом и формированием каверн. Это прямое следствие иммунного ответа хозяина.

Казеозный некроз: Является результатом гибели инфицированных и неинфицированных клеток в центре гранулемы. Этот процесс запускается чрезмерной активацией макрофагов, цитотоксическими Т-клетками и ишемией вследствие компрессии кровеносных сосудов. В жидком казеозном детрите Mtb находит идеальные условия для внеклеточного размножения [15].

Формирование каверн: Протеолитические ферменты (матриксные металлопротеиназы — MMP), высвобождаемые макрофагами и нейтрофилами,

разрушают коллагеновый матрикс легкого. Эластаза нейтрофилов играет в этом процессе ключевую роль. Образовавшаяся каверна становится резервуаром для огромного количества бактерий, которые могут выделяться в окружающую среду при кашле [16].

### 5. Механизмы уклонения Mtb от иммунного ответа

Mtb является мастером иммунного уклонения:

Подавление фаголизосомального слияния (см. выше).

Ингибирование антиген-презентации: Mtb может подавлять экспрессию молекул МНС-II на макрофагах [17].

Индукция иммуносупрессии: Бактерия стимулирует выработку ИЛ-10 и TGF- $\beta$ , а также способствует экспрессии ингибиторных рецепторов (например, PD-1 на Т-клетках и его лиганда PD-L1 на макрофагах), что приводит к "истощению" Т-лимфоцитов (T-cell exhaustion) и их неспособности эффективно отвечать на инфекцию [18].

Поляризация макрофагов в альтернативно активированный (M2) фенотип, который способствует заживлению и фиброзу, но не эффективному уничтожению бактерий.

Заключение. Иммунный ответ при туберкулезе легких представляет собой сложный и динамичный процесс, являющийся палкой о двух концах. С одной стороны, скоординированное взаимодействие врожденного и адаптивного иммунитета, кульминацией которого является формирование стабильной гранулемы, позволяет 90-95% инфицированных людей контролировать инфекцию. С другой стороны, тот же самый иммунный ответ, будучи избыточным, неадекватным или несбалансированным, приводит к разрушению легочной ткани, некрозу и прогрессированию болезни. Понимание тонких механизмов, регулирующих этот баланс, включая молекулярные основы уклонения Mtb и феномен Т-клеточного истощения, открывает пути для разработки новых стратегий лечения и профилактики, таких как иммунотерапевтические адъюванты, терапевтические вакцины и препараты, направленные на модуляцию патологического воспаления.

#### Список литературы (References):

1. Houben, R. M., & Dodd, P. J. (2016). The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Medicine*, 13(10), e1002152.
2. World Health Organization. (2023). *Global Tuberculosis Report 2023*. WHO.
3. Kleinnijenhuis, J., Oosting, M., Joosten, L. A., Netea, M. G., & Van Crevel, R. (2011). Innate immune recognition of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clinical & Developmental Immunology*, 2011.
4. Quesniaux, V., Fremont, C., Jacobs, M., Parida, S., Nicolle, D., Yermeev, V., ... & Ryffel, B. (2004). Toll-like receptor pathways in the immune responses to mycobacteria. *Microbes and Infection*, 6(10), 946-959.
5. Wong, K. W., & Jacobs, W. R. (2011). Critical role for NLRP3 in necrotic death triggered by *Mycobacterium tuberculosis*. *Cellular Microbiology*, 13(9), 1371-1384.
6. Russell, D. G., Cardona, P. J., Kim, M. J., Allain, S., & Altare, F. (2009). Foamy macrophages and the progression of the human tuberculosis granuloma. *Nature Immunology*, 10(9), 943-948.

7. Dallenga, T., & Schaible, U. E. (2016). Neutrophils in tuberculosis—first line of defence or booster of disease and targets for host-directed therapy?. *Pathogens and Disease* , 74(3), ftw012.
8. Ramakrishnan, L. (2012). Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *Nature Reviews Immunology* , 12(5), 352-366.
9. Cooper, A. M., & Khader, S. A. (2008). The role of cytokines in the initiation, expansion, and control of cellular immunity to tuberculosis. *Immunological Reviews* , 226(1), 191-204.
10. Woodworth, J. S., & Behar, S. M. (2006). Mycobacterium tuberculosis-specific CD8+ T cells and their role in immunity. *Critical Reviews™ in Immunology* , 26(4).
11. Gold, M. C., & Lewinsohn, D. M. (2013). Co-dependents: MR1-restricted MAIT cells and their antimicrobial function. *Nature Reviews Microbiology* , 11(1), 14-19.
12. Maglione, P. J., & Chan, J. (2009). How B cells shape the immune response against Mycobacterium tuberculosis. *European Journal of Immunology* , 39(3), 676-686.
13. Flynn, J. L., & Chan, J. (2001). Immunology of tuberculosis. *Annual Review of Immunology* , 19(1), 93-129.
14. O'Garra, A., Redford, P. S., McNab, F. W., Bloom, C. I., Wilkinson, R. J., & Berry, M. P. (2013). The immune response in tuberculosis. *Annual Review of Immunology* , 31, 475-527.
15. Davis, J. M., & Ramakrishnan, L. (2009). The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection. *Cell* , 136(1), 37-49.
16. Elkington, P., Shiomi, T., Breen, R., Nuttall, R. K., Ugarte-Gil, C. A., Walker, N. F., ... & Friedland, J. S. (2011). MMP-1 drives immunopathology in human tuberculosis and transgenic mice. *Journal of Clinical Investigation* , 121(5), 1827-1833.
17. Harding, C. V., & Boom, W. H. (2010). Regulation of antigen presentation by Mycobacterium tuberculosis: a role for Toll-like receptors. *Nature Reviews Microbiology* , 8(4), 296-307.
18. Barber, D. L., Mayer-Barber, K. D., Feng, C. G., Sharpe, A. H., & Sher, A. (2011). CD4 T cells promote rather than control tuberculosis in the absence of PD-1-mediated inhibition. *The Journal of Immunology* , 186(3), 1598-1607.