

УДК 616.24-002.5-036.13-053.2:612.017.1

О. И. Белогорцева, Г. П. Победенная, Л. В. Кучугура-Кучеренко, Я. И. Доценко, О. А. Вербняк
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Состояние показателей гуморального иммунитета у детей с впервые выявленным туберкулезом легких

Ключевые слова: туберкулез, дети, гуморальный иммунитет.

Туберкулез (ТБ) является одним из самых распространенных инфекционных заболеваний в мире. Украина, по оценкам экспертов ВОЗ, относится к странам Европейского региона с высоким уровнем заболеваемости. В последние годы наметилась тенденция к снижению распространенности ТБ. Важную роль в этом процессе играют современная диагностика заболевания и углубленное изучение патогенетических особенностей [9]. Дети являются наиболее уязвимой в отношении заболеваемости ТБ категорией населения [3] ввиду социальных и анатомо-физиологических факторов, в частности из-за особенностей развития иммунной системы.

Контакт возбудителя ТБ с макроорганизмом сопровождается развитием туберкулезной гранулемы. В процесс ее формирования рекрутировано значительное количество клеток и медиаторов иммунного воспаления [1].

Онтогенез иммунного воспаления начинается с его неспецифической фазы, играющей в основном подготовительную роль (*phthisis incipient* – по определению старых авторов), и заканчивается фазой специфического клеточного ответа (*phthisis conformata*) [6, 8]. Обе фазы иммунного ответа находятся в тесном взаимодействии. У детей с локальными формами впервые диагностированного ТБ (ВДТБ) легких были выявлены нарушения в виде дисфункции фагоцитирующих клеток и повышения пролиферативной активности лимфоцитов в реакции их бласттрансформации с БЦЖ [4], что изменяет и активность гуморальной составляющей иммунитета [10, 11].

Активность неспецифического и специфического гуморального иммунного ответа на туберкулезную инфекцию может играть важную роль в диагностике заболевания, ответе на проводимую терапию, а также в выборе направлений рациональной иммунокоррекции [7].

Цель исследования: изучить состояние некоторых показателей специфической и неспецифической составляющих гуморального иммунитета детей с ВДТБ легких.

Исследование включено в план научно-исследовательских работ, проведено за бюджетные средства.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 44 ребенка в возрасте от 6 до 16 лет с диагнозом ВДТБ, которые обращались в ГУ «НИФП НАМН Украины» в течение 2012–2014 гг. для диагностики и лечения ТБ. Для обследования использовались общеклинические методы: сбор жалоб и анамнеза жизни и болезни, физикальные методы, рентгенологические и общеклинические лабораторные методы. У всех детей в период обследования реакция на пробу Манту с 2 ТЕ была положительной. Туберкулиновая чувствительность у всех была оценена как инфекционная аллергия, при рентгенографическом исследовании был установлен диагноз ВДТБ. Специфический характер процесса подтверждался положительной реакцией на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) у всех детей. В данной группе дети по возрасту распределились следующим образом: от 6 до 9 лет – 20 участников (45,6

$\pm 7,5\%$), от 10 до 14 лет – 12 ($27,2 \pm 6,7\%$), подростки (15–16 лет) – также 12 ($27,2 \pm 6,7\%$) человек.

Контрольную группу составили 44 здоровых, привитых БЦЖ ребенка в возрасте 6–16 лет, не инфицированных микобактериями ТБ (МБТ). Эти дети обращались в ГУ «НИФП НАМН Украины» в течение 2012–2014 гг. для уточнения характера туберкулиновой чувствительности. После тщательного обследования, анализа результатов пробы Манту в динамике, пробы с АТР, изучения эпидемического анамнеза, обследования членов семьи по поводу ТБ органовый ТБ и инфицирование МБТ у этих детей были исключены. В группе здоровых участников тест с АТР был отрицательным.

Для изучения состояния показателей гуморального иммунитета у исследуемых с локальными формами ВДТБ в разные возрастные периоды дети с ВДТБ (основной группы) и контрольной группы были распределены в возрастные группы 6–9 и 10–16 лет. Возрастная группа 6–9 лет состояла из 20 больных, соответствующая контрольная – 26 здоровых детей такого же возраста и пола. Локальные формы ВДТБ в возрасте 10–16 лет были диагностированы у 24 участников, в контрольную группу такого же возраста включили 18 детей.

Для характеристики гуморального иммунитета изучали уровни сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G, Е методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «ХЕМА-МЕДИКА» (Москва, РФ) с подсчетом результатов на анализаторе-спектрофотометре μ Quant (BioTek, США) с диапазоном измерений 200–999 нм (погрешность $\pm 1\%$). Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом преципитации в полиэтиленгликоле с использованием тест-систем «ХЕМА-МЕДИКА» (Москва, РФ) на анализаторе-спектрофотометре μ Quant (BioTek, США). Для оценки содержания противотуберкулезных суммарных антител (классов IgA, IgG, IgM) в сыворотке крови использовали метод ИФА с тест-системой «АТ-Туб-Бест-стрип» (ООО «Вектор-Бест», РФ).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием лицензионных программных продуктов пакета Microsoft Office Professional 2003, лицензия Russian Academic OPEN No Level № 17016297. Для проверки соответствия распределения величин серий измерений нормальному закону распределения использовали функцию NORMSAMP-1 в Microsoft Excel, на основании чего выбирали параметрические (t-тест достоверности Стьюдента) или непараметрические (тест Вилкоксона) статистические методы [5] с оценкой достоверности полученных результатов исследований при заданном уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В результате обследования детей в возрасте 6–9 лет основной и контрольной групп отмечались изменения некоторых показателей гуморального звена иммунитета, которые приведены в таблице 1.

| <i>Таблица 1</i> | | |
|---|----------------------|----------------------|
| Содержание некоторых показателей гуморального звена иммунитета в крови детей 6–9 лет с локальным ТБ (M \pm m) | | |
| Показатели | Группы детей | |
| | Дети с ВДТБ (n = 20) | Контрольная (n = 26) |
| IgA, г/л | 1,3 \pm 0,2 | 1,7 \pm 0,2 |
| IgM, г/л | 1,9 \pm 0,2 | 1,6 \pm 0,3 |
| IgG, г/л | 11,8 \pm 1,0 | 10,9 \pm 1,2 |
| IgE, МЕ/мл | 245,6 \pm 81,2* | 68,0 \pm 32,7 |
| Уровень противотуберкулезных антител, у. е. | 0,52 \pm 0,11* | 0,11 \pm 0,03 |
| Уровень ЦИК средней молекулярной массы, у. е. | 59,2 \pm 9,9 | 39,0 \pm 4,4 |
| Уровень ЦИК малой молекулярной массы, у. е. | 389,0 \pm 63,7* | 635,9 \pm 75,8 |
| Примечание: * разница показателя по сравнению с показателем контрольной группы статистически подтверждена ($p < 0,05$). | | |

Следует отметить, что среднее содержание IgA, IgM, IgG у детей младшей возрастной группы с ВДТБ не отличалось от значений у здоровых детей, что может косвенно указывать на некоторую несостоятельность неспецифического звена гуморальной защиты у пациентов этой возрастной группы, что наряду с выявленными изменениями клеточного звена иммунитета у таких детей может быть предвестником формирования вторичной иммунной недостаточности [4]. В то же время показатель сывороточного IgE у детей 6–9 лет с ВДТБ составлял ($245,6 \pm 81,2$) МЕ/мл, превышая норму в 3,6 раза ($p < 0,05$).

Средний уровень противотуберкулезных антител в сыворотке крови больных ТБ детей младшего возраста равнялся ($0,52 \pm 0,11$) у. е., в 4,7 раза ($p < 0,05$) достоверно превышал показатель в контрольной группе ($0,11 \pm 0,03$) у. е. Содержание ЦИК средней молекулярной массы у детей основной группы было на уровне ($59,2 \pm 9,9$) у. е. и достоверно не отличалось от такого же показателя в контрольной группе ($39,0 \pm 4,4$) у. е. Показатель ЦИК малой молекулярной массы в основной группе детей 6–9 лет составлял ($389 \pm 63,7$) у. е., что было в 1,6 раза достоверно ($p < 0,05$) меньше аналогичного показателя в контрольной группе ($635,9 \pm 75,8$) у. е.

У обследованных из основной группы в возрасте 10–16 лет наряду с показателями содержания сывороточных IgA и IgM, содержание которых не отличалось от контрольных значений, отмечалось достоверное увеличение уровня IgG в сыворотке крови в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми (табл. 2).

Значение IgE в сыворотке крови детей основной группы старшей возрастной категории с ВДТБ равнялось ($143,4 \pm 32,9$) МЕ/мл и статистически не

| Показатель | Группы детей | |
|---|----------------------|----------------------|
| | Дети с ВДТБ (n = 24) | Контрольная (n = 18) |
| IgA, г/л | 1,9 ± 0,2 | 1,9 ± 0,2 |
| IgM, г/л | 1,8 ± 0,2 | 1,3 ± 0,2 |
| IgG, г/л | 17,7 ± 1,0* | 12,8 ± 1,7 |
| IgE, МЕ/мл | 143,4 ± 32,9 | 115,1 ± 52,3 |
| Уровень противотуберкулезных антител, у. е. | 0,3 ± 0,04* | 0,082 ± 0,010 |
| Уровень ЦИК средней молекулярной массы, у. е. | 60,6 ± 10,9* | 28,2 ± 5,1 |
| Уровень ЦИК малой молекулярной массы, у. е. | 409,6 ± 49,7* | 614,7 ± 66,1 |

Примечание: * разница показателя по сравнению с показателем контрольной группы статистически подтверждена (p < 0,05).

отличалось от соответствующего показателя в контрольной группе (115,1 ± 52,3) МЕ/мл.

Уровень противотуберкулезных антител в старшей возрастной группе детей с ВДТБ достигал (0,3 ± 0,04) у. е., достоверно превышая в 3,7 раза (p < 0,05) аналогичный показатель в контрольной группе (0,082 ± 0,010) у. е., что можно рассматривать как напряжение специфического иммунного ответа.

Значения ЦИК средней молекулярной массы в крови детей с ВДТБ в возрасте 10–16 лет составляли (60,6 ± 10,9) у. е. и в 2,1 раза (p < 0,05) достоверно превышали таковые в соответствующей контрольной группе (28,2 ± 5,1) у. е. Уровень ЦИК малой молекулярной массы в группе больных детей старшей возрастной группы равнялся (409,6 ± 49,7) у. е., что было в 1,5 раза (p < 0,05) достоверно меньше показателя в контрольной группе детей такого же возраста (614,7 ± 66,1) у. е.

Таким образом, изменения гуморального звена иммунитета у детей с ВДТБ возрастной группы 6–9 лет характеризовались повышением содержания IgE, напряжением специфического иммунитета с повышением уровня противотуберкулезных антител и снижением содержания ЦИК малой молекулярной массы. Особенностью гуморального иммунного ответа детей в возрасте 10–16 лет было напряжение неспецифического иммунного ответа с повышением уровня сывороточного IgG и специфического – с повышением содержания противотуберкулезных антител и ЦИК средней молекулярной массы, а также снижением уровня ЦИК малой молекулярной массы. Указанные изменения создают предпосылки для поиска путей рациональной иммунокоррекции с целью повышения эффективности проводимой специфической противотуберкулезной терапии.

Выводы

1. В крови детей с локальным ВДТБ возрастной группы 6–9 лет отмечено повышение содержания IgE, напряжение специфического иммунитета с увеличением уровня противотуберкулезных антител и снижением концентрации ЦИК малой молекулярной массы при невыраженном ответе неспецифической иммунной защиты.

2. У детей в возрасте 10–16 лет гуморальный иммунный ответ характеризовался напряжением неспецифического иммунного ответа с повышенным уровнем сывороточного IgG, ЦИК средней молекулярной массы и специфического – с повышенным уровнем противотуберкулезных антител. Уровень ЦИК малой молекулярной массы был сниженным.

3. Выявленные изменения создают предпосылки для проведения рациональной иммунокоррекции, что может повысить эффективность проводимой специфической терапии ТБ.

Список литературы

1. Авербах, М. М. Туберкулезная гранулема. Современный взгляд на иммуногенез и клеточный состав [Текст] / М. М. Авербах // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 6. – С. 3–9.
2. Ассоциирование уменьшения количества Т-клеток 1-го типа в периферической крови больных туберкулезом легких со снижением экспрессии костимуляторных молекул CD-80 молекул на моноцитах [Текст] / О. В. Темчура, В. В. Сенокос, Н. В. Пронкина [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 2. – С. 25–28.
3. Білогорцева, О. І. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у дітей та показники протитуберкульозної роботи серед дитячого населення в Україні у 2012 році [Текст] / О. І. Білогорцева // Матеріали V з'їзду фізіатрів і пульмонологів. – 2013. – С. 24–29.
4. Деякі особливості стану імунної системи дітей із локальними формами туберкульозу [Текст] / О. І. Білогорцева, Я. І. Доценко, О. М. Рекалова [та ін.] // Журн. клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2015. – № 1. – С. 70–76.
5. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Моріон, 2000. – 320 с.
6. Особливості функціонального стану імункомпетентних клітин у дітей з локальними формами туберкульозу [Текст] / О. І. Білогорцева, Я. І. Доценко, Г. П. Победьонна [та ін.] // 36. матер. міжнар. наук.-практ. конф. «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання», 10–11 квітня 2015 р., м. Дніпропетровськ. – Дніпропетровськ, 2015. – С. 37–38.
7. Полиоксидоний в комплексном превентивном лечении туберкулеза у детей и подростков [Текст] / А. С. Позднякова, Н. С. Шпаковская, Е. И. Катеникова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 1. – С. 45–49.
8. Специфический иммунный ответ и защитные факторы нейтрофильных гранулоцитов при легочном и внелегочном туберкулезе [Текст] / И. Я. Сахарова, Б. М. Ариэль, М. В. Павлова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 6. – С. 20–25.
9. Туберкульоз: організація діагностики, лікування, профілактики та контролю за смертністю [Text] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, Л. В. Турченко, С. В. Лірник. – К.: Здоров'я, 2010. – 447 с.
10. Чернушенко, Е. Ф. Противотуберкулезный иммунитет [Текст] / Е. Ф. Чернушенко, Р. Г. Процюк // Укр. пульмонолог. журн. – 2010. – № 4. – С. 53–58.
11. Humoral Mechanisms Involved in the Control of Tuberculosis [Електронний ресурс] / Joaquin Zuñiga [et al.] // Clinical and Developmental Immunology. – 2012. – Режим доступу: <http://www.hindawi.com/journals/cdi/2012/>.

СТАН ПОКАЗНИКІВ ГУМОРАЛЬНОГО
ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ ІЗ ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИМ
ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ

О. І. Білогорцева, Г. П. Победьонна,

Л. В. Кучугура-Кучеренко, Я. І. Доценко, О. А. Вербняк

Резюме

Туберкульоз (ТБ) — одне з найпоширеніших інфекційних захворювань людини. Діти — найбільш уразлива частина населення по захворюванню на ТБ через анатомо-фізіологічні особливості дитячого організму. У виникненні й розвитку ТБ важливу роль відіграє стан імунної системи дитини, зокрема її гуморальної складової.

Мета роботи: вивчити стан деяких показників гуморального імунітету дітей з локальним ТБ.

Матеріали і методи дослідження. Досліджували 44 дитини у віці 6–16 років із діагнозом уперше діагностованого ТБ (ВДТБ). Поряд із загальноклінічними фізикальними й лабораторними методами у дітей досліджували вміст у крові імуноглобулінів (Ig) А, М, G, E, рівень протитуберкульозних антитіл і циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) малої й середньої молекулярної маси.

Результати. У дітей із ВДТБ у віці 6–9 років відзначалося підвищення вмісту IgE, напруга специфічного імунітету з підвищенням рівня протитуберкульозних антитіл і зниженням вмісту ЦІК малої молекулярної маси. У дітей 10–16 років відзначена напруга неспецифічної імунної відповіді з підвищенням рівнем сироваткового IgG і специфічної — з підвищенням рівнем протитуберкульозних антитіл і ЦІК середньої молекулярної маси, а також зниження рівня ЦІК малої молекулярної маси.

Висновки. Зазначені зміни створюють передумови для пошуку шляхів раціональної імунокорекції з метою підвищення ефективності проведення специфічної протитуберкульозної терапії.

Ключові слова: туберкульоз, діти, гуморальний імунітет.

Науково-практичний журнал «Астма та алергія», 2015, № 3

Г. П. Победьонна

д-р. мед. наук, професор

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології

ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

вул. Амосова, 10, Київ, 03680

e-mail: G-pobeda@urk.net

STATE OF SOME INDEXES HUMORAL IMMUNITY FOR
CHILDREN WITH NEWLY DIAGNOSED
LUNG TUBERCULOSIS

O. I. Bilogortseva, G. P. Pobedonna,

L. V. Kuchugura-Kucherenko, Y. I. Dotsenko, O. A. Verbniak

Summary

Tuberculosis (TB) — one of the most widespread infectious diseases all in the world. Children are the most vulnerable part of population on the disease of TB from the anatomic and physiologic features of child's organism. In his origin and development an important role is played by the state of the immune system of child, in particular to it humoral constituent.

Aim of study: to study the state of some indexes of humoral immunity of children with local TB.

Material and research methods. Investigated 44 children in age 6–16 with a diagnosis: the newly diagnosed tuberculosis (NDTB). Along with routine medical and laboratory methods for children investigated maintenance in blood of immunoglobulins (Ig) of A, M, G, E, level of anti-TB-antibodies and circulating immune complexes (CIC) of small and moderate molecular mass.

Results. For children with FDTB in age from 6–9 an increase was marked the increase of maintenance of IgE, tension of specific immunity, was marked with the increase of level of antiphthitic antibodies and decline of maintenance of CIC of small molecular mass. For children tension of heterospecific immune answer is 10–16 marked with the increased level of serum IgG and specific — with the enhanceable level of anti-TB-antibodies and CIC of middle molecular mass, and also decline of level CIC of small molecular mass.

Conclusion. This changes make a basis for immunocorrection.

Keywords: tuberculosis, children, humoral immunity.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2015, 3

G. P. Pobedonna

MD, professor

SI «National Institute of phthisiology

and pulmonology named after F. G. Yanovskii NAMS of Ukraine»

Amosova str., 10, Kyiv, 03680

e-mail: G-pobeda@urk.net