

Е. В. Корж, О. А. Трунова, Е. В. Дмитриенко
СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ
ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИИ

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

Проблема туберкулеза на Украине в настоящее время стоит очень остро: с 1995 г. ситуация в нашей стране признана экспертами ВОЗ как эпидемия, и заболеваемость туберкулезом продолжает расти [2, 11]. Этому в немалой степени способствует развитие резистентности микобактерий туберкулеза (МБТ) к существующим противотуберкулезным препаратам (ПТП), низкий материальный уровень жизни населения, увеличение количества ВИЧ-инфицированных лиц [1, 3, 6]. Особенностью современного туберкулеза легких является преобладание инфильтративных форм, которые у большинства больных протекают с явлениями деструкции легких [4, 14]. Увеличение в структуре заболеваемости удельного веса больных с "открытыми" формами туберкулеза существенно ухудшает эпидемиологическую ситуацию за счет роста количества бацилловыделителей, а частое сохранение остаточной полости в легких после окончания основного курса лечения повышает риск реактивации туберкулезной инфекции и переходу ее в хронические формы. В связи с этим вряд ли можно считать оправданным оценку эффективности лечения деструктивного туберкулеза только исследованием мокроты на отсутствие МБТ [5]. Несомненно, что важным критерием является также рентгенологическая динамика деструктивного процесса в легочной ткани.

Одной из причин преобладания среди легочного туберкулеза деструктивных форм многие авторы считают изменчивость МБТ — изменение их культуральных и вирулентных свойств, снижение чувствительности к ПТП [3, 4]. Вместе с тем, нельзя отрицать роль нарушений устойчивости макроорганизма в процессе перехода инфицированности в болезнь, прогрессирования патологического процесса и развития деструкции легочной ткани [4, 11]. Одной из главных систем, обеспечивающих противотуберкулезную защиту организма, является иммунная система, нарушение функции которой при развитии туберкулеза является доказанным фактом [8, 11]. Очевидно, что на современном этапе немаловажной причиной, обуславливающей рост заболеваемости туберкулезом и создающей условия для более тяжелого течения инфекции является рост количества факторов, приводящих к более глубоким нарушениям в работе иммунной системы.

Целью исследования было изучить состояние иммунной системы у больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких.

Объекты и методы исследования

На базе стационарного отделения Донецкого городского противотуберкулезного отделения был обследован 31 больной с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких в стадии распада и обсеменения (1-я группа). У всех больных процесс носил двусторонний характер (инфильтраты или очаги-отсевы в обоих легких). Бацилловыделение методом простой микроскопии мокроты было обнаружено у 52 % больных. Группу контроля

составили 12 больных очаговым и ограниченным инфильтративным туберкулезом без распада и бактериовыделения (2-я группа). У всех больных изучали иммунный статус с анализом лейкограммы и подсчетом общего количества лимфоцитов. Количество иммунокомпетентных клеток определяли в непрямой реакции поверхностной иммунофлюоресценции при помощи моноклональных антител, которые выявляют соответственно антигены: CD3 (все Т-лимфоциты); CD8 (Т-цитотоксичные клетки, супрессоры); CD4 (Т-хелперы) [12]. Об интенсивности антителогенеза судили по уровню сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов G, A, M и суммарных антител (Ig G, A, M) к антигенам *Mycobacterium tuberculosis*, которые определяли методом иммуноферментного анализа тест-системами "Вектор-Бест" (Новосибирск), а также Ig класса E (тест-система "Алькор-Био", Санкт-Петербург). Аллергическая реакция замедленного типа воспроизводилась при помощи реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) в капиллярных трубках [9, 13] с туберкулином в качестве аллергена. Контролем служили показатели, установленные для здоровых доноров, проживающих в районе Донбасса (интервалы значений приводятся в скобках).

Статистическую обработку материала проводили с применением прикладных компьютерных программ "Statistica" на персональном компьютере EOM Pentium 100 с использованием критерия достоверности Стьюдента и непараметрических методов.

Результаты и обсуждение

Изучение гуморального звена иммунитета показало, что среди больных деструктивным инфильтративным туберкулезом легких суммарные противотуберкулезные антитела определялась у 7 человек (22,5 %), а у больных с ограниченным процессом — у 1 (8,3 %), что противоречит данным [11], согласно которым определение противотуберкулезных антител является информативным диагностическим критерием. При анализе содержания сывороточных иммуноглобулинов классов G, A, M и E обращало на себя значительное колебание уровня IgE у отдельных больных деструктивным туберкулезом — от 10 до 500 ME.мл⁻¹ и выше. Для дальнейшего анализа изучаемых показателей мы сочли целесообразным разбить этих больных на три подгруппы, где содержание Ig E (ME мл⁻¹) было а) в пределах нормы (менее 100 ME.мл⁻¹), б) умеренно повышалось и колебалось от 100 до 250, в) было резко повышено — 250 и выше (табл.).

Как видно из таблицы, содержание в крови IgA и IgM было примерно одинаковым у всех больных и не отличалось от значений здоровых лиц, для которых данные показатели лежат в пределах (0,9—4,5) и (0,6—2,5) г.л⁻¹ соотв. Уровень IgG был сниженным у всех больных (у здоровых — (8,0—18,0) г.л⁻¹), за исключением лиц, у которых определялось резкое увеличение концентрации IgE. Таким образом, умеренное и значительное повышение содержания IgE наблюдалось у 23 больных (74 %) деструктивным туберкулезом легких, из них резкое повышение определялось у 14 человек (45 %). У последних значительное

Показатели иммунитета в обследованных группах больных туберкулезом легких

| Показатели | Больные инфильтративным деструктивным туберкулезом | | | Больные с ограниченным процессом без распада |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------|----------------|----------------------------------------------|
| | n=8 | n=9 | n=14 | n=12 |
| Ig E, ME.мл ⁻¹ | 29±5 | 180±16 | 478 ±6 | 179±31 |
| Ig A, г.л ⁻¹ | 2,15±0,18 | 1,96±0,20 | 2,27±0,15 | 2,12±0,19 |
| Ig M, г.л ⁻¹ | 1,14±0,08 | 1,00±0,10 | 1,17±0,11 | 1,24±0,20 |
| Ig G, г.л ⁻¹ | 6,84±0,50 | 6,57±0,48 | 8,00±0,44 * | 7,00±0,59 |
| Лейкоциты, × 10 ⁹ в л | 6,8±0,7 | 6,0±0,5 | 7,4±0,5 | 5,7±0,4 |
| Лимфоциты, % | 22,0±3,0 | 28,7±2,2 | 28,0±1,7 | 26,5±2,4 |
| Лимфоциты, абс × 10 ⁹ в л | 1,36±0,20 | 1,67±0,15 | 2,00±0,14 * | 1,40±0,12 # |
| CD3, % | 38,7±4,5 | 42,0±4,0 | 47±3,4 | 38,1±3,9 |
| CD3, абс × 10 ⁹ в л | 0,49±0,04 | 0,65±0,06 | 0,97±0,14 * | 0,50±0,08 # |
| CD4, % | 16,7±2,0 | 24,0±2,2 * | 26,0±2,8 * | 23,0±2,1 |
| CD4, абс × 10 ⁹ в л | 0,21±0,04 | 0,34±0,05 | 0,53±0,07 * ** | 0,28±0,04 # |
| CD8, % | 22,7±2,8 | 18,0±2,5 | 23,0±2,6 | 17,3±2,0 |
| CD8, абс × 10 ⁹ в л | 0,32±0,07 | 0,29±0,03 | 0,46±0,04 ** | 0,26±0,04 # |
| CD4 / CD8 | 0,85±0,15 | 1,83±0,26 * | 1,25±0,12 * ** | 1,10±0,14 ** |
| РТМЛ (0,2 ТЕ в 1 мл) | 1,27±0,07 | 1,09±0,06 | 1,16±0,10 | 0,91±0,09 * |
| РТМЛ (0,4 ТЕ в 1 мл) | 1,21±0,13 | 1,14±0,11 | 1,15±0,08 | 1,04±0,09 |

Примечание: различия достоверны (P<0,05) по сравнению: * — с группой больных с низкими значениями IgE, ** — с умеренным повышением концентрации IgE, # — с высоким уровнем IgE

увеличение в крови IgE сочеталось с нормальными показателями содержания IgG, значения которых были наиболее высокими среди всех больных туберкулезом. В этой же группе в 28 % случаев (у 4 человек) выявлялись суммарные противотуберкулезные антитела. Такая динамика дает основание сделать вывод, что при тяжелых процессах, сопровождающихся деструктивными изменениями в легочной ткани, гуморальное звено иммунной системы реагирует увеличением синтеза IgE на фоне угнетения более чем у половины больных образования IgG и практически неизменных концентраций IgA и IgM. У больных с ограниченными процессами в легких показатели гуморального звена иммунитета мало отличались от значений больных 1-й группы, а повышение уровня IgE у большинства больных носило умеренный характер. О возможности усиления образования IgE у больных туберкулезом сообщается и в работах [10], где указанные изменения рассматриваются как фактор, снижающий устойчивость организма к туберкулезной инфекции. Мы предполагаем, что повышение синтеза IgE может носить компенсаторно-приспособительный характер, что подтверждается анализом результатов исследования клеточного звена иммунитета.

Так, среди обследованных 1-й группы наибольшие различия по определялись у лиц с крайними значениями содержания IgE. У больных с низким содержанием IgE обнаруживались и самые низкие значения количества лимфоцитов (норма (28–39) %, (1,6–2,4) абс.), Т-лимфоцитов (норма (67–76) %, (1,1–1,7) абс.), Т-хелперов (норма (38–46) %, (0,7–1,1) абс.) и Т-супрессоров (норма (31–40) %, (0,5–0,9) абс.), а также соотношения

CD4/CD8 (у здоровых (1,0–1,4)), что дало возможность говорить о наличии у них выраженного иммунодефицита с угнетением обоих звеньев иммунной системы. Такие лица в наших наблюдениях составили 26 % от общего количества больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких.

У больных с крайне высокими цифрами концентрации IgE состояние клеточного звена иммунитета хотя и не соответствовало показателям здоровых лиц, но все же его значения были лучшими среди всех больных туберкулезом легких. Такие больные составили 45 % от всех обследованных 1-й группы.

У больных с умеренным повышением содержания IgE по сравнению с лицами, имеющими низкий уровень IgE, наблюдалось более высокое количество CD4 клеток и соотношения CD4/CD8. Показатели иммунитета в данной подгруппе были более всего приближены к показателям лиц с ограниченным туберкулезным процессом в легких. У всех этих больных определялись признаки Т-клеточного иммунодефицита на фоне умеренной активации гуморального звена с повышением продукции IgE.

Анализ результатов РТМЛ показал, что слабо положительная сенсibilизация на туберкулин в качестве аллергена определялась менее, чем у 20 % всех обследованных больных туберкулезом, но в среднем значения РТМЛ не отличались от значений здоровых лиц (более 0,87). Мы считаем, что такая динамика РТМЛ свидетельствует не об отсутствии сенсibilизации у больных, а, скорее всего, обусловлена иммунодефицитом с угнетением выработки цитокинов, что вполне согласуется с полученными нами данными. Теми же причинами можно

объяснить отрицательные и слабopоложительные реакции Манту среди взрослого контингента больных.

Таким образом, по сравнению со здоровыми лицами, у всех больных туберкулезом наблюдаются признаки угнетения иммунной системы, однако степень их выраженности неодинакова. У лиц с ограниченными процессами без распада и у 30 % больных инфильтративным туберкулезом с деструкцией наблюдается выраженный иммунодефицит при исследовании клеточного звена. Изменения гуморального иммунитета можно расценивать как отражение снижения функции В-лимфоцитов, что проявляется снижением уровня IgG, однако умеренное повышение содержания IgE может свидетельствовать о компенсаторном "переключении" синтеза антител на IgE. Возможность этого подтверждает и тот факт, что, согласно последним данным, IgE представляют одну из главных линий защиты слизистых оболочек, контактирующих с окружающей средой, в том числе и бронхолегочного аппарата [10]. Действительно, практически у всех обследованных больных как деструктивным, так и ограниченным туберкулезом легких уровень IgE был повышенным, и только у 8 человек из 1-й группы и 1 человека из 2-й группы содержание IgE было ниже нормальных цифр. Уменьшение содержания IgE регистрировались, в основном, среди больных инфильтративным деструктивным туберкулезом и сопровождалось наиболее выраженными признаками иммунодефицита как клеточного, так и гуморального звена иммунитета. При этом была выявлена прямая корреляция между абсолютным значением CD4 клеток и уровнями IgG и IgE.

Вместе с тем, почти у половины больных деструктивным туберкулезом наблюдалось резкое увеличение содержания IgE, сочетающееся с наиболее высокими уровнями IgG и показателями клеточного иммунитета среди всех обследованных больных, хотя последние и были значительно снижены по сравнению со здоровыми лицами. Такая дисглобулинемия E и G на фоне отсутствия выраженной сенсибилизации клеточного типа (по данным РТМЛ) свидетельствует о возможности развития реакций гиперчувствительности анафилактического (IgE) и цитотоксического (IgG) типов, которые могут способствовать деструкции ткани легких.

Можно сделать вывод, что общими изменениями для всех больных туберкулезом легких является развитие иммунодефицита клеточного звена иммунной системы, что согласуется с полученными ранее данными [8, 11]. При этом уменьшается не только количество лимфоцитов, но и нарушаются их функции, в частности, продукция цитокинов, на что указывают данные РТМЛ. Изменения, происходящие в гуморальном звене, можно рассматривать как компенсаторные, степень выраженности которых определяется все же степенью угнетения клеточного иммунитета. У 75 % больных деструктивным и 90 % больных с ограниченным процессом в легких содержание IgE превышает нормальные цифры в 2 и более раз, что свидетельствует о сохранности процессов синтеза антител.

Учитывая выраженный дефицит Т-хелперов практически у всех больных туберкулезом легких, мы предполагаем, что синтез IgE может осуществляться и без участия CD4 клеток, т.е. в патологических условиях при развитии обширного инфекционного процесса становится тимус-независимым. Этим же механизмом можно объяснить и нормальные (а по данным ряда авторов — повышенные)

значения содержания у больных туберкулезом IgA и IgM. Угнетение тимус-зависимого синтеза IgG у больных туберкулезом легких при нормальных или слегка повышенных концентрациях IgA и IgM приводит к тому, что уровень суммарных противотуберкулезных антител (А, М, и G) не превышает показателей здоровых лиц, а если их титр увеличивается, то это наблюдается чаще всего у больных с высокими значениями IgE и наиболее сохранным клеточным звеном иммунитета. На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что определение суммарных противотуберкулезных антител не может дать достаточной информации для постановки диагноза туберкулеза и по диагностической ценности значительно уступает определению содержания в сыворотке крови IgE. Представляется перспективным направлением дальнейшего изучения IgE-антителообразования при туберкулезной инфекции и разработкой методики определения IgE-специфических туберкулезных антител.

Таким образом, развитие в легких как ограниченного туберкулезного процесса без распада, так и инфильтративного деструктивного туберкулеза происходит на фоне выраженного угнетения клеточного звена иммунитета с нарушением тимусзависимых путей выработки антител. На этом фоне увеличение содержания IgE носит, по-видимому, компенсаторный характер, направленный на защиту бронхо-легочного аппарата от инфекционного агента в условиях выраженного иммунодефицита. Повышение концентрации IgE может приводить и к негативным явлениям — фиксации их на поверхности тканевых базофилов с высвобождением вазоактивных аминов и медиаторов хемотаксиса. Поэтому можно предположить, что патогенез деструкции при туберкулезе содержит в себе элементы аллергического воспаления с проявлением тканевых реакций гиперчувствительности немедленного типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова К. И., Кокосов А. Н., Браженко Н. А. Туберкулез в период эпидемии ВИЧ/СПИДа и наркомании // Проблемы туберкулеза. — 2001. — № 2. — С. 61–65.
2. Грузева Т. С., Кульчицька Т. К., Пономаренко С. Д., Иншакова Г. В. Епідеміологічні аспекти туберкульозу на Україні // Тези доповідей III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України, 2003 р. / Укр. пульмонол. журн. — 2003. — № 3. — С. 153.
3. Гайович А. І., Вайс В. М. Поширеність резистентних мікобактерій туберкульозу у хворих на туберкульоз легень та їх вплив на результати лікування // Тези доповідей III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України, 2003 р. — / Укр. пульмонол. журн. — 2003. — № 3. — С. 141.
4. Кибрик Б. С., Челнокова О. Г. Некоторые особенности лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза у больных с остро прогрессирующими деструктивными формами туберкулеза легких // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2003. — № 8. — С. 3–5.
5. Протокол по внедрению стратегии по борьбе с туберкулезом в Донецкой области // Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины, Донецкая областная туберкулезная больница, Европейское бюро ВОЗ. — 2001. — С. 19.
6. Сидоренко С. В. Современные проблемы диагностики и лечения туберкулеза // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — Т 44, № 8. — С. 3–5.
7. Характеристика естественной резистентности у больных туберкулезом легких, выделяющих резистентные формы микобактерий / Гинда С. С., Круду В. Я., Шинкарева Т. И., Ктروشка В. С. // Тези доповідей III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України, 2003 р. / Укр. пульмонол. журн. — 2003. — № 3. — С. 144.
8. Чернушенко Е. Ф. Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии // Укр. пульмонол. журн. — 2003. — № 2. — С. 94–96.

9. *Фрадкин В. А.* Аллергодиагностика in vitro. — Москва, Медицина. — 1975. — С. 27–36.
10. *Дранник Г. Н.* Клиническая иммунология и аллергология. Москва: МИА, 2003. — 600 с.
11. *Фещенко Ю. І., Мельник В. М.* Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу. — Київ: Здоров'я, 2002. — 901 с.
12. *Bach M. A., Bach J. F.* The use of monoclonal anti-T cell antibodies to study T cell imbalances in human diseases // Clin. and Exp. Immunol. — 1981 a. — Vol. 145, № 3. — P. 499–508.
13. *O'Neil E., Favour C.* Tissue culture analysis of tuberculin hypersensitivity in man // Am. Rev. Tuberc. — 1955. — Vol. 72. — P. 77.
14. *Sapargalieva A., Mulkibayeva S., Ismailov S.* Analysis of destructive forms of pulmonary tuberculosis // 32nd World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD). — Paris, France. — 1–4 November 2001. — S 71–72.

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИИ

Е. В. Корж, О. А. Трунова, Е. В. Дмитриенко

Резюме

Изучали состояние иммунной системы у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада. Установили, что развитие и ограниченного процесса

без распада, и деструктивного туберкулеза легких происходит на фоне выраженного угнетения клеточного звена иммунитета с нарушением тимусзависимых путей выработки антител. При этом определяется увеличение содержания IgE, что носит, по-видимому, компенсаторный характер, направленный на защиту бронхо-легочного аппарата от инфекционного агента в условиях иммунодефицита. Повышение концентрации IgE может приводить к появлению в патогенезе деструкции при туберкулезе элементов аллергического воспаления с проявлением тканевых реакций гиперчувствительности немедленного типа.

A STATE OF IMMUNITY SYSTEM IN PATIENTS WITH DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS DURING EPIDEMIC

E. V. Korzh, O. A. Trunova, E. V. Dmitrienko

Summary

There was studied a state of immunity system in patients with newly detected destructive pulmonary tuberculosis. It was proved that development of both local process without destruction and destructive tuberculosis was accompanied by expressed inhibition of cellular immunity with a disturbance of thymus-dependent antibody response. An increased IgE production was noted at that time as a compensation of immunodeficiency. An elevated IgE concentration can lead to appearance of allergic inflammation in pathogenesis of pulmonary destruction with the expression of tissue hyperresponsiveness.