

В. І. Петренко, О. В. Биченко, О. І. Бабко, Т. В. Малиновська ОСОБЛИВОСТІ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ ПРИ ІНФІКУВАННІ МІКОБАКТЕРІЯМИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

Несприятлива соціально-економічна ситуація в країні, збіднення великої частини населення, зростання кількості асоціальних елементів, часті порушення санітарних вимог призводять до більшого розповсюдження інфекційних захворювань, і в тому числі туберкульозу. В Україні з 1995 року оголошено епідемію туберкульозу. При чому, окрім зростання захворюваності, хворобливості та смертності, погіршилась також структура захворювань на туберкульоз: частіше зустрічаються вторинні, поширені, деструктивні форми, бактеріовиділення. Дані чинники відбиваються і на дитячому населенні. Так, захворюваність на туберкульоз серед дітей зросла з 6,4 на 100 тис. дитячого населення у 1995 році до 9,3 у 2004 році. І незважаючи на те, що у 2005 році цей показник дещо знизився і склав 8,9 на 100 тис. дітей, про позитивні тенденції говорити зарано. Інфікованість дитячого населення мікобактеріями туберкульозу (МБТ) у 2004 році становила 75 %, що в 7,5 разів перевищує епідемічний поріг [2, 4, 6, 5].

На теперішній час основним методом діагностики інфікування дітей мікобактеріями туберкульозу є туберкулінодіагностика за допомогою проби Манту з 2 туберкуліновими одиницями (ТО).

Проте, проба Манту не гарантує абсолютну точність. На результати реакції впливає багато чинників, і в першу чергу наявність супутніх захворювань (зокрема, при бронхіальній астмі, тиреотоксикозі, ревматизмі, грипі, загостренні хронічних патологій чутливість до туберкуліну зростає; при мікседемі, злоякісних пухлинах, прийомі деяких медикаментів, навпаки, зменшується). Відмічається також сезонна динаміка туберкулінової чутливості: восени вона менша, ніж навесні за рахунок десенсибілізуючого впливу вітаміну С. Не можна також не згадати про високу поширеність алергічних реакцій серед дітей, що безумовно впливає на дані туберкулінодіагностики.

На нашу думку, якщо результати стандартного тесту туберкулінової чутливості викликають діагностичні сумніви, тобто позитивна реакція на пробу Манту з 2 ТО спостерігається у дітей із благополучних сімей, без наявності контакту з хворими на туберкульоз, з алергічними реакціями в анамнезі або іншою патологією, доцільним буде проведення додаткового імунологічного обстеження із визначенням специфічних показників, характерних саме для інфікування МБТ (наприклад, визначення специфічних до мікобактерій антитіл, реакції бластної трансформації лімфоцитів з туберкуліном) і диференційований підхід у призначенні курсу протитуберкульозної хіміопрофілактики. У випадку відсутності ознак інфікування МБТ немає потреби проводити хіміопрофілактику, а необхідно приділити увагу усуненню факторів, що вплинули на хибний результат туберкулінодіагностики, сприяти зміцненню загальної стійкості організму. Якщо ж, окрім ознак присутності в організмі МБТ, виявлені знач-

ні порушення в імунограмі, тобто ризик розвитку захворювання достатньо високий, може бути доречним використання двох антимікобактеріальних або додаткових патогенетичних препаратів для проведення хіміопрофілактики туберкульозу та імунокорекції.

Для поглибленої діагностики стану інфікування МБТ як альтернативну і додаткову діагностичну методику використовують визначення рівнів специфічних імуноглобулінів методом імуоферментного аналізу (ІФА). Крім того, до переваг даного тесту слід віднести його малу чутливість до БЦЖ-вакцинації (поріг чутливості методики вищий за рівні антитіл, що утворюються у відповідь на введення вакцини) [7], тоді як результати проби Манту з 2 ТО слід диференціювати між інфікуванням і поствакцинальною алергією. Також визначення антитіл у динаміці допомагає в оцінці ефективності хіміопрофілактики та подальшого прогнозу.

Мета даного дослідження полягає у вивченні особливостей гуморального імунітету у дітей при інфікуванні мікобактеріями туберкульозу шляхом визначення вмісту загальних антитіл та специфічних протитуберкульозних антитіл за окремими класами імуноглобулінів (Ig A, Ig M та Ig G).

Матеріали і методи

На кафедрі фтизіатрії з курсом пульмонології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця проводилось комплексне дослідження стану імунної системи 33 дітей.

В основну групу (18 осіб) були включені діти, що перебували на обстеженні і лікуванні у Київській міській дитячій туберкульозній лікарні, з позитивною реакцією на пробу Манту з 2 туберкуліновими одиницями (ТО), у яких інфікування МБТ було підтверджене при імунологічному дослідженні (підвищена реакція бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) з туберкуліном). Результати досліджень імунітету інфікованих пацієнтів порівнювались із даними обстеження контрольної групи дітей. В контрольну групу увійшло 15 здорових дітей, які не були інфіковані МБТ (за результатами проб Манту та даними імунологічного обстеження) і не мали захворювань, що могли вплинути на показники імунограми.

Визначались характеристики неспецифічного захисту, клітинної та гуморальної ланки імунітету, а також рівні специфічних антитіл за окремими класами імуноглобулінів, РБТЛ з туберкуліном.

Для оцінки функцій неспецифічної ланки клітинного імунітету визначали процент фагоцитозу та фагоцитарне число нейтрофілів і моноцитів із використанням латексу за стандартною методикою. Серед неспецифічних гуморальних факторів визначався вміст загальних імуноглобулінів за окремими класами методом радіальної дифузії за Манчіні (в г/л).

Кількісний вміст лімфоцитів різних субпопуляцій визначали за допомогою моноклональних антитіл фірми DAKO (виробництва Франції), а їх функціональні характеристики — у реакції бластної трансформації з неспецифічним мітогеном (фітогемаглютиніном) та специфічним антигеном (туберкуліном).

Антитіла до МБТ визначались у сироватці крові обстежуваних методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням тест-систем фірми Diagnostic Automation, inc. (виробництва США). Реєстрація результатів проводилась на фотометрі Stat Fax — 303 Plus на довжинах хвилі 450 та 630 нм. Визначення рівнів антитіл проводилось у міжнародних одиницях (U/ml). Крім того, було проведено розрахунок антитільного індексу для кожного показника, що є більш репрезентативною величиною, оскільки дозволяє порівнювати результати, отримані при використанні різних тест-систем із різними нормальними величинами. Антитільний індекс (AI) — це відношення значення показника пацієнта до порогового значення.

Статистична обробка проводилась із використанням прикладних програм Microsoft Excel.

Результати та їх обговорення

Результати визначення рівнів загальних антитіл представлені в таблиці 1.

При порівнянні показників загальних імуноглобулінів в основній і контрольній групах було виявлено, що рівні Ig A та Ig M не мали суттєвої різниці, тоді як вміст загального Ig G в основній групі в 1,3 рази перевищував такий у контрольній групі. Даний факт дозволяє припустити, що організм тривалий час взаємодіє з якимось інфекційним агентом. Враховуючи, що рівень специфічного до мікобактерій туберкульозу Ig G незначно відрізняється від цього показника у здорових неінфікованих дітей (табл. 2), на нашу думку інфікуванню МБТ передував контакт з іншим збудником. Персистенція інфекції знижує резерви імунної системи і сприяє розвитку інфікування. Справді, останнім часом все більша кількість дітей хворіє на різноманітні неспецифічні захворювання, дуже поширена патологія травної, дихальної системи, ЛОР-органів, відбувається рання хронізація захворювань [1]. У вогнищах хронічної інфекції тліє запалення, виснажуючи імунну систему. Як наслідок, формується вторинний імунодефіцит, знижуються функціональні резерви імунокомпетентних клітин. Крім того, більшість хронічних вогнищ інфекції у дітей обумовлені персистенцією бактеріальних позаклітинних мікроорганізмів. Оскільки вироблення специфічних антитіл до позаклітинних патогенів відбувається

при домінуванні Т-хелперів 2 типу, то диференціація нульових Т-хелперів уже спрямована на їх формування. Проте, Т-хелпери 2 типу менш ефективні щодо МБТ, яка є внутрішньоклітинним мікроорганізмом. Також цитокіни Т-хелперів 2 типу пригнічують утворення інтерферону. У зв'язку з важливою роллю інтерферону та інших цитокінів, що виробляються Т-хелперами 1 типу, у протективному протитуберкульозному імунитеті це значно ускладнює завдання імунної системи. [8, 9]

Показники специфічного гуморального імунітету ілюструють наступну картину антитілоутворення. Результати підрахунку антитільного індексу рівнів специфічних до *M. tuberculosis* імуноглобулінів за окремими класами представлені в таблиці 2.

Як видно із представлених даних, в основній групі вміст специфічного Ig A у сироватці крові був вищим в 2,9 рази у порівнянні з контролем, а рівень Ig M до МБТ у інфікованих дітей перевищував такий у контрольній групі в 1,8 рази. Щодо вмісту Ig G до мікобактерій туберкульозу, в основній групі він був в 1,26 рази вищим, ніж в контролі. При цьому варто зазначити, що лише рівень специфічного Ig M у дітей основної групи перевищував гранично допустимі значення ($AI > 1$), тобто результат був позитивним. Тоді як у контрольній групі показники протитуберкульозних антитіл були оцінені, як негативні.

Виявлене підвищення рівня Ig M-антитіл до *M. tuberculosis* свідчить про початок імунної відповіді. У відповідь на проникнення МБТ запускається каскад імунних реакцій. Один із проявів протитуберкульозного імунітету — наростання вмісту специфічних антитіл першої ланки захисту. Оскільки тривалість інфікування невелика, то антитілоутворення не встигає переключитись на більш пізню фазу, і рівень специфічного Ig G залишається в межах норми. Тоді як у дорослих пацієнтів із туберкульозом легень найбільшою мірою зростає рівень протитуберкульозного Ig G, що свідчить про хронічний перебіг та тривалий термін взаємодії організму із збудником [3].

Зростання вмісту специфічного Ig A відбувається внаслідок контакту збудника із слизовими оболонками дихальних шляхів, де *M. tuberculosis* взаємодіє з клітинами моноцитарно-макрофагального ряду, що забезпечують місцевий імунітет, які у відповідь стимулюють вироблення плазмоцитами специфічних Ig A. І що масивніший контакт, то вищі рівні відповідного Ig A будуть спостерігатись.

Висновки

1. Виявлений підвищений вміст загального Ig G у дітей, інфікованих мікобактеріями туберкульозу, є прогностично несприятливою ознакою, оскільки свідчить про тривале напруження імунної системи та переважання гуморальної спрямованості імунної відповіді, що створює сприятливі передумови для розвитку інфікування.

2. Зростання рівня специфічного до *M. tuberculosis* Ig M при інфікуванні може слугувати додатковим критерієм в діагностично складних випадках.

3. Діти, у яких було виявлено підвищення вмісту специфічного Ig M до МБТ на фоні зниження загального Ig G складають групу ризику щодо прогнозу перебігу інфікування. Такі пацієнти потребують особливої уваги, для них доцільно вирішувати питання про проведення імунокорекції. Необхідно дообстеження з метою виявлення супутньої патології та вогнищ хронічної інфекції, обов'язкова їх санація.

Таблиця 1

Рівень загальних антитіл класів A, M та G у дітей, інфікованих МБТ

Вміст Ig (у г/л)	Основна група M±m	Контрольна група M±m
Ig A загальний	1,75 ± 0,01	1,69 ± 0,02
Ig M загальний	1,03 ± 0,13	1,05 ± 0,01
Ig G загальний	11,78 ± 1,12	8,86 ± 0,18

Таблиця 2

Рівень специфічних антитіл класів A, M та G у дітей, інфікованих МБТ

Антитільний індекс	Основна група M±m	Контрольна група M±m
Специфічні Ig A до МБТ	0,53 ± 0,1	0,18 ± 0,01
Специфічні Ig M до МБТ	1,13 ± 0,4	0,63 ± 0,04
Специфічні Ig G до МБТ	0,73 ± 0,03	0,58 ± 0,07

ЛІТЕРАТУРА

1. Костромина В., Речкина Е., Деркач Е., Белогорцева О. Туберкулез у детей // *Doktor*. — 2002. — № 4. — С. 41–43
2. Москаленко В. Ф., Феценко Ю. І. Актуальні проблеми туберкульозу в Україні за останні 10 років // *Укр. Пульмонолог. журн.* — 2001. — № 1. — С. 5–7.
3. Петренко В. І., Варченко Ю. А., Малиновська Т. В. Рівень специфічних протитуберкульозних та загальних імуноглобулінів як ознака типу імунної відповіді у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень // *Укр. Пульмонолог. журн.* — 2006. — № 2. — С. 42–45
4. *Туберкульоз в Україні (аналітико-статистичний довідник за 1995–2005 рр)* / Під ред. Поляченка Ю. В. — Київ, 2006. — 52с.
5. Феценко Ю. І., Мельник В. М. Епідеміологічна ситуація з туберкульозу в Україні та доцільність протитуберкульозних служб // *Укр. пульмонолог. журн.* — 1997. — № 3. — С. 5–8
6. Феценко Ю. І., Мельник В. М. Туберкульоз легень в період епідемії: епідеміологічні, клініко-діагностичні, лікувально-профілактичні та організаційні аспекти. — Київ. — Ларос, 1998.
7. Jackett P. S., Bothamley G. H., Batra H. V., Mistry A., Young D. B., Ivanyi J. Specificity of antibodies to immunodominant mycobacterial antigens in pulmonary tuberculosis. // *J. Clin. Microbiol.* — 1988. — Vol. 26, N 11. — P. 2313–2318.
8. Lucey D. R., Clerici M., Shearer G. M. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases. // *Clin. Microbiol. Rev.* — 1996. — Vol. 9. — P. 532–562.
9. Seah G. T., Scott G. M., Rook G. A. Type 2 cytokine gene activation and its relationship to extent of disease in patients with tuberculosis. // *J. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 181. — P. 385–389.

ОСОБЛИВОСТІ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ ПРИ ІНФІКУВАННІ МІКОБАКТЕРІЯМИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

**В. І. Петренко, О. В. Биченко, О. І. Бабко,
Т. В. Малиновська**

Резюме

У статті представлені результати дослідження гуморального імунітету у 33 дітей. Проводилось визначення рівнів загальних імуноглобулінів (за Манчіні) та специфічних до мікобактерій туберкульозу антитіл методом імуноферментного аналізу. Виявлено, що у дітей, інфікованих МБТ, рівень загального Ig G нижчий, ніж в контрольній групі дітей, тоді як вміст специфічного Ig M при інфікуванні підвищений у порівнянні з контролем, що слід враховувати при діагностиці інфікування та прогнозі його перебігу.

THE PECULIARITIES OF HUMORAL IMMUNITY IN CHILDREN, INFECTED BY MYCOBACTERIA TUBERCULOSIS

**V. I. Petrenko, O. V. Bychenko, O. I. Babko,
T. V. Malynovska**

Summary

The results of humoral immunity study in 33 children have been presented. There were evaluated the levels of general immunoglobulins (by Manchini) and specific M. tuberculosis antibodies (by EIA). It was revealed that level of general Ig G was lower, while the level of specific Ig M was higher in children, infected by M. tuberculosis, than in children of control group. This fact should be considered for diagnostics and prognosis of primary M. tuberculosis infection.