

**СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ УВЕИТАМИ  
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

**Н. В. Коновалова**, канд. мед. наук

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины»  
Одесса, Украина

*Вивчено стан гуморального імунітету у 134 хворих на увеїт туберкульозної етіології під впливом протитуберкульозної терапії.*

**Ключевые слова:** увеит туберкулезной этиологии, гуморальный иммунитет

**Ключові слова:** увеїти туберкульозної етіології, гуморальний імунітет

**Введение.** В последние годы в нашей стране и за рубежом отмечается рост заболеваемости населения туберкулезом легких, что в основном обусловлено неблагоприятными социально-экономическими факторами и распространением ВИЧ инфекции. Имеются отдельные сообщения и о росте заболеваемости внелегочными формами туберкулеза, в том числе туберкулезом глаз. Поэтому целью ВОЗ в плане борьбы с туберкулезом является двукратное сокращение к 2015 году показателей распространенности и смертности по причине туберкулеза. Большая роль в характере течения туберкулезной инфекции отводится состоянию иммунитета организма заболевшего [13, 17]. Иммунитет — это комплекс реакций, направленных на поддержание гомеостаза при встрече организма с агентами, которые расцениваются как чужеродные, независимо от того, образуются они в самом организме или поступают в него извне [6, 8, 9].

Иммунокомпетентные клетки способны вмешиваться в процесс морфогенеза, а также регулировать характер физиологических функций. Не подлежит сомнению, что Т-лимфоциты играют чрезвычайно важную роль в регенерации тканей. Многочисленные исследования показывают, что Т-лимфоциты и макрофаги осуществляют «хелперную» и «супрессорную» функции в отношении эритропоэза и лейкопоэза. Гуморальный иммунитет обеспечивается образованием антител и обусловлен в основном функцией В-лимфоцитов. Логика подсказывает, что система иммунитета защищает организм от инфекционных агентов: бактерий, вирусов и простейших, т. е. от всего чужеродного [8, 17]. Но в то же время очевидно, что иммунная система в первую очередь необходима для защиты от своего, ставшего чужим [13, 18].

Общими чертами иммуносимптоматики внелегочного туберкулеза являются умеренное угнетение Т-системы, усиление активности В-системы, нарушение функции макрофагов. В то же время следует иметь в виду, что отмеченный комплекс нарушений удается выявить далеко не во всех случаях внеле-

гочного туберкулеза. Чаще всего сочетание иммунологических показателей, указывающее на достаточно выраженный специфический клеточный и гуморальный ответ, встречается у больных активным туберкулезом [4, 12]. Сочетание выраженного клеточного ответа и умеренного гуморального наблюдается при ограниченных формах внелегочного туберкулеза (туберкулез глаз, лимфатических узлов) [2, 10]. Характерной чертой внелегочного туберкулеза является исключительно высокая активность факторов естественной резистентности нейтрофильного происхождения — катионных белков, миелопероксидазы, лактоферрина [4, 17]. Различий в средних величинах иммунологических показателей, обусловленных топикой процесса, обнаружить не удалось. Отмеченные выше особенности иммуносимптоматики различных форм внелегочного туберкулеза зависят, прежде всего, от стадии процесса, его активности, распространенности и динамики.

Иммунологическая реакция, с одной стороны, является неотъемлемой частью гуморальной, так как большинство физиологических и биохимических процессов осуществляется при непосредственном участии гуморальных посредников. Однако нередко иммунологическая реакция носит прицельный характер [2, 7, 12]. Иммунологическую регуляцию принято называть клеточно-гуморальной. Основную роль в ней следует отнести различным популяциям Т-лимфоцитов, осуществляющих «хелперные» и «супрессорные» функции по отношению к различным физиологическим процессам.

Гуморальный иммунный ответ обеспечивается антителами, или иммуноглобулинами — специфическими белками плазмы крови, относящимися к  $\gamma$ -глобулинам. Они представляют собой антитела, провоцируемые плазматическими клетками, в которые превращаются В-лимфоциты вследствие их стимуляции Т-лимфоцитами и антигенами, реагирующими с поверхностными рецепторами клеток.

Защитная функция иммуноглобулинов обусловлена содержащимися в этой фракции разнообразными антителами, способными специфически связывать чужеродные агенты. Иммуноглобулины, взаимодействующие с соответствующим им антигеном, образуют с ним иммунные комплексы. У человека различают пять основных классов иммуноглобулинов: Ig A, Ig G, Ig M, IgE, IgD. Все они имеют как общие, так и специфические детерминанты. Иммуноглобулины класса G обеспечивают противомикробную защиту, связывают токсины, усиливают фагоцитарную активность, активируют систему комплемента, вызывают агглютинацию бактерий и вирусов, они способны переходить через плаценту, обеспечивая новорожденному так называемый пассивный иммунитет.

Иммуноглобулины класса A делят на две разновидности: сывороточные и секреторные. Первые из них находятся в крови, вторые — в различных секретах. Соответственно этому сывороточный иммуноглобулин A принимает участие в общем иммунитете, а секреторный обеспечивает местный иммунитет, создавая барьер на пути проникновения инфекций и токсинов в организм. Иммуноглобулину A приписывают прямое бактерицидное действие. Секреторный находится в наружных секретах — в слезе, молоке. Секреторный компонент, по всей видимости, образуется в эпителиальных клетках и в дальнейшем присоединяется к молекуле IgA.

IgA нейтрализует токсины и вызывает агглютинацию микроорганизмов и вирусов. Содержание IgA резко возрастает при заболеваниях верхних дыхательных путей, пневмониях и инфекционных заболеваниях. Иммуноглобулины класса E принимают участие в нейтрализации токсинов, агглютинации и бактериолизисе, осуществляемом комплементом. К этому классу также относятся некоторые природные антитела, например — к чужеродным эритроцитам. Содержание Ig E повышается при инфекционных заболеваниях. Иммуноглобулины класса D представляют собой антитела, локализующиеся в мембране плазматических клеток, в сыворотке их концентрация невелика. Значение Ig D пока не выяснено, предполагают, что он участвует в аутоиммунных процессах.

При изучении гуморального иммунитета, в первую очередь показательным является содержание сывороточных иммуноглобулинов- IgG, IgA и IgM. При хроническом течении туберкулезного процесса угнетение иммунной системы носит постоянный характер и проявляется в дисбалансе нормального соотношения между субпопуляциями T-лимфоцитов. Недостаточность клеточного ответа может проявляться в изменении функциональной активности иммуноглобулинов, что приводит к аллергическим реакциям. Ответ немедленного типа,

инициируемый непосредственным взаимодействием антигенов с антителами типа IgE, вызывает каскад патохимических реакций, сопровождающихся активацией тканевых энзимов, выбросом гистаминоподобных соединений, повышением сосудистой проницаемости, изменением «белкового» зеркала крови. Такой ответ характеризуют как реакцию гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ). При туберкулезе аллергические проявления свойственны преимущественно поражениям глаз, кожи, почек, синовиальной оболочки [7].

Туберкулезный процесс нередко сопровождается аутоиммунными расстройствами, обусловленными перекрестным распознаванием антител, являющихся специфичными к белкам микобактерий, гомологичных белков человека, таких как белки теплового шока, супероксиддисмутаза [4,18].

Ответ немедленного типа, инициируемый непосредственным взаимодействием антигенов с антителами (IgE), вызывает каскад патохимических реакций, сопровождающихся активацией тканевых энзимов, выбросом гистаминоподобных соединений, повышением сосудистой проницаемости, изменением «белкового» зеркала крови. Такой ответ характеризуют как реакцию гиперчувствительности немедленного типа. При туберкулезе аллергические проявления свойственны преимущественно поражениям глаз.

Ig M в процессе эволюции появились первыми. Они же первыми реагируют на антигенную стимуляцию, эффективны в связывании и агглютинации микроорганизмов. Направленность иммунитета нестойкая, и при повторном взаимодействии с одним и тем же антигеном иммунный ответ часто сохраняется, как и при первичном заражении. Ig G при иммунном ответе появляются в крови вслед за Ig M, поступают во внесосудистые пространства и через плаценту к плоду. Ig A — основные антитела, содержащиеся в легких, моче. Основная функция — предотвращение проникновения антигенов с внешних поверхностей в ткани.

Изучение системного и местного иммунитета при глазной локализации внелегочного туберкулеза расширяет знания об участии иммунных механизмов в формировании патогенетических особенностей данной патологии, а также существенно повышает возможности иммунодиагностики внелегочного туберкулеза.

**Целью** работы явилось изучение состояния гуморального иммунитета у больных увеитами туберкулезной этиологии под влиянием противотуберкулезной терапии.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находились 150 больных увеитами туберкулезной этиологии — токсико-аллергическим и метастатическим. Состояние гуморального иммунитета изучалось в динамике: при первом обращении, в процессе лечения — через 6 месяцев и на завершающем этапе — спустя 12 месяцев с момента начала

лечения заболевания. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Больные распределились так: 16 больных — с панувеитом. Эти пациенты оказались наиболее тяжелыми по общему состоянию организма, 12 из них перенесли очаговый туберкулез легких, 4 — туберкулез мочеполовой системы. У 66 больных диагностировали очаговый и диссеминированный хориоретинит. У 27 пациентов был диагностирован склерит, у 9 — кератouveит, 32 пациента были с хроническим иридоциклитом.

Наиболее тяжелыми по общему заболеванию и состоянию глаз были 16 пациентов с панувеитом. У всех остальных 134 пациентов состояние расценивалось, как средней тяжести. Состояние общего и местного системного иммунитета у больных увеитами туберкулезной этиологии исследовалось в динамике.

Показатели гуморального звена иммунитета нами оценивались по уровню основных классов иммуноглобулинов крови.

Имуноглобулины классов А, М, G определяли в плазме крови методом радиальной иммунодиффузии в геле в модификации метода Манчини [5].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Антигены сетчатой оболочки глаза являются Т-зависимыми и имеют перекрестно-реагирующие реакции с антигенами сосудистой оболочки.

Волнообразное течение туберкулезного процесса во многом зависит от взаимоотношения неспецифической резистентности и специфического иммунитета. Механизм специфического иммунитета недостаточно выяснен.

Анализируя результаты исследования, можно сделать вывод о сходстве патогенеза иммунных нарушений как при туберкулезно-аллергической, так и при метастатической формах туберкулеза при всех вариантах воспаления, что нацеливает на общность их патогенетической иммуноотерапии.

Наиболее выраженным оказался дисбаланс гуморального иммунитета у 16 больных панувеитом. Динамика иммунопатологических нарушений представлена в таблице 1.

Таблица 1

Показатели	Сроки исследования				P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
	До лечения (n=16) M±m	Через 6 месяцев (n=16) M±m	Через 12 месяцев (n=16) M±m	Контрольная группа (n=20) M±m			
Ig M, г/л	3,28±0,13	2,68±0,25	2,12±0,27	1,19±0,15	<0,01	<0,01	<0,01
Ig G, г/л	5,13±1,63	6,35±2,28	8,81±1,88	9,52±1,37	<0,01	<0,01	>0,01
Ig A, г/л	4,54±0,29	3,9±0,32	3,49±0,34	1,2±0,3	<0,01	<0,01	<0,01

p<sub>1</sub> — сравнение показателей гуморального иммунитета больных до лечения с контрольной группой

p<sub>2</sub> — сравнение показателей гуморального иммунитета больных через 6 месяцев с контрольной группой

p<sub>3</sub> — сравнение показателей гуморального иммунитета больных через 12 месяцев с контрольной группой

Негативным показателем у больных панувеитом является значительное снижение (53,8 %), иммуноглобулинов класса G, именно они выполняют основную защитную роль в защите против инфекции и имеют прогностическое значение. Параллельно происходит увеличение концентрации Ig M и Ig A, что подтверждает новое поступление антигенов у больных панувеитом. Таким образом, прослеживается нарушение показателей гуморального звена специфического иммунитета, которое характеризуется снижением функциональной способности В-лимфоцитов, несмотря на компенсаторное увеличение их количества в периферической крови. Выраженный дисбаланс, проявляющийся в снижении Ig G и повышении Ig M и Ig A, приводит к тому, что система иммунитета становится нестойкой и все её звенья работают в напряженном режиме.

Негативные показатели состояния гуморального иммунитета у 16 больных панувеитом, состояние которых мы расценивали, как тяжелое, влияют на течение, длительность и исход заболевания и определяют его прогноз.

Состояние гуморального иммунитета у 134 больных средней тяжести значительно отличалось от показателей тяжелых больных.

На рисунке 1 представлены графики изменения показателей гуморального иммунитета (Ig A, Ig M, Ig G) у больных туберкулезными увеитами средней тяжести под влиянием лечения.

Повышенный сывороточный уровень Ig A в периферической крови в течение длительного времени свидетельствует о наличии антигенной стимуляции инфекционной природы (туберкулезной), а также аутоантигенами. Этот показатель говорит о повышении степени нейтрализации бактериальных токсинов.

Повышение уровня Ig M как в начале заболевания, так и к моменту окончания лечения, говорит об усиленном фагоцитозе в очаге инфекции. Стабильное сохранение повышенного исходного уровня IgG как в начале заболевания, так и через 6 месяцев после начала курса лечения, и даже повышение этого уровня через 12 месяцев после начала лечения достойны особого внимания. Это наиболее специфичные иммуноглобулины, вырабатывающие поздние антитела против антигенов бактерий, активирующие комплемент и усиливающие фагоцитоз. Данный класс иммуноглобулинов обладает высокой специфичностью, активно участвует в иммунном ответе и в конечном итоге — определяет его

полноценность. Длительное сохранение достаточно высокого уровня Ig G (аллергоспецифического), с тенденцией повышения к окончанию курса лечения, сохранение в процессе лечения повышенного уровня IgM, а также длительное повышенное содержание сывороточного IgA свидетельствуют о хроническом, волнообразном течении заболевания и о повышенном уровне аутогенной сенсибилизации.

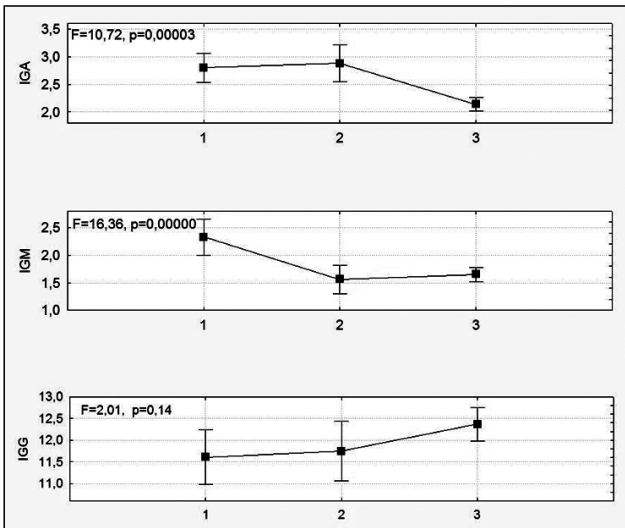


Рис. 1. Динамика уровня Ig A, Ig M, Ig G у больных туберкулезными увеитами средней тяжести в процессе лечения: 1 — уровень Ig A, Ig M, Ig G до лечения; 2 — уровень Ig A, Ig M, Ig G через 6 месяцев после начала лечения; 3 — уровень Ig A, Ig M, Ig G через 12 месяцев после начала лечения

Динамика показателей гуморального иммунитета у больных туберкулезными увеитами отражена в таблице 2.

Таблица 2

Динамика показателей гуморального иммунитета у больных туберкулезными увеитами в процессе лечения (M±m)

Показатели гуморального иммунитета	Сроки исследования			
	До лечения n = 134	Через 6 мес. n = 134	Через 12 мес. n = 134	Контрольная группа (n=20)
Ig A (мг/мл)	2,8±0,13	2,88±0,17	2,14±0,06	1,2±0,3
Ig M (мг/мл)	2,33±0,17	1,56±0,13	1,65±0,07	1,19±0,15
Ig G (мг/мл)	11,61±0,32	11,75±0,34	12,37±0,19	9,52±1,37

Данные патологические процессы отображали разнонаправленные изменения в иммунной системе, а также активацию и супрессию различных звеньев иммунного ответа. Повышенное содержание сывороточного IgG и IgA и снижение IgM сохраняется при сохранении повышенного количества В-лимфоцитов.

Анализируя результаты исследования больных туберкулезным поражением глаз, можно сделать

вывод о сходстве патогенеза иммунных нарушений как при туберкулезно-аллергической, так и при метастатической формах туберкулеза, при всех вариантах рассматриваемого воспаления, что определяет общность подходов к их патогенетической иммунотерапии. При хроническом течении туберкулезного процесса угнетение иммунной системы носит постоянный характер. Волнообразное течение туберкулезного процесса во многом зависит от взаимоотношения неспецифической резистентности и специфического иммунитета. К окончанию медикаментозного лечения иммунологические показатели частично выравниваются. В ходе специфической антибактериальной терапии больных туберкулезом существенно изменяются кожные, гуморальные и клеточные реакции, характеризующие специфическую реактивность организма. Роль гуморального иммунитета в патогенезе туберкулеза глаз не всегда является определяющей для исхода заболевания, но имеет важное прогностическое значение и влияет на течение и длительность заболевания.

### ВЫВОДЫ

Негативные показатели состояния гуморального иммунитета у 16 больных панувеитом, чье состояние расценивалось, как тяжелое (значительное снижение иммуноглобулинов класса G (53,8 %), при повышении уровня IgA и IgM) приводит к тому, что система иммунитета становится нестойкой. Это влияет на течение и исход заболевания и имеет прогностическое значение.

Длительное сохранение достаточно высокого уровня Ig G у 134 больных средней тяжести, с тенденцией его повышения к окончанию курса лечения, сохранение в процессе лечения повышенного уровня Ig M, а также длительное повышенное содержание сывороточного IgA свидетельствуют о хроническом, волнообразном течении заболевания и о повышенном уровне аутогенной сенсибилизации. Роль гуморального иммунитета в патогенезе туберкулеза глаз в данном случае не является определяющей для исхода заболевания.

Сходство патогенеза иммунных нарушений как при туберкулезно-аллергической, так и при метастатической формах туберкулеза, при всех вариантах рассматриваемого воспаления свидетельствует о возможной общности их патогенетической иммунотерапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Азнабаев, М. Т. Туберкулёз глаз: Учебно-методическое пособие / В. Б. Азнабаев, М. Т. Мальханов, Л. Ш. Ишбердина // Уфа, 2002. — 39 с.
2. Бабаева А. Г. Иммунология процессов адаптационного роста, пролиферации и их нарушений / А. Г. Бабаева, Е. А. Зотикова // М.: Наука, 1987. — 207 с.

3. **Балашова Л. М.** Иммунологические показатели у больных с витреоретинальной патологией / Л. М. Балашова, Е. О. Саксонова, Н. С. Зайцева // IV съезд офтальмологов России: Тез. докл. М., 1994. — С.122.
4. **Гусев Е. Ю.** Взаимоотношения клеточно-опосредованного и гуморального иммунного ответа на уровне целостного организма / Е. Ю. Гусев // : Автореф. дис.... докт. мед. наук. М., 1996. — 36 с.
5. **Дегтяренко Т. В.** Современные подходы к иммуно-реабилитации больных с офтальмопатологией // Офтальм. журн. — 1992. — № 1. — С.26–31.
6. **Ермакова Н. А.** Клинико-иммунологические особенности и лечение периферического увеита / Н. А. Ермакова: // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. — 1989. — 27 с.
7. **Каменев В. Ф.** Новые подходы к иммуномодулирующей терапии у больных легочным туберкулезом / В. Ф. Каменев, А. А. Масленников, С. И. Логвиненко // Аллергология и иммунология. — М. — 2006. — 7. — № 3. — С.302.
8. **Каплин В. Н.** Нетрадиционная иммунология инфекций / В. Н. Каплин // Пермь: Изд-во Пермская гос. мед. акад. — 1996. — 163 с.
9. **Караулов А. В.** Экология и иммунитет два подхода к изучению: иммунотоксикология и экологическая иммунология / А. В. Караулов // Успехи клинической иммунологии и аллергологии. М.: Регион, отд. РАЕН, 2001. — Т.2. — С.30–34.
10. **Bodaghi B.**, Ocular tuberculosis / **Bodaghi B.**, P. Le Hoang // Curr.Opin. Ophthalmol. — 2000. — Dec; 11(6). — P.443–448.
11. **Bowyer J. D.** Choroid tuberculosis diagnosed by polymerase chain reaction / J. D. **Bowyer P. D.** Gormley, R. Seth // Ophthalmol. — 1999. — Feb.; 106 (2). — P.290–294.
12. **Bouza E.** Ocular tuberculosis. A prospective study in a general hospital / E. Bouza, P. Merino, P. Munoz // Medicine Baltimore. — 1997. — Jan.; 76 (1). — P.53.
13. **Di Loreto D. A.** Solitary nonreactive choroidal tuberculoma in a patient with acquired immune deficiency syndrome / D. A. Di Loreto, N. A. Rao // Am. J. Ophthalmol. — 2001. — Jan.; 131(1). — P.138–140.
14. **Delves P. J.** The immune system. First of two parts / P. J. Delves, I. M. Roitt // New Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — N1. — P. 37–49.
15. **El Bakkali M.** Tuberculous uveitis / M. El Bakkali, M. Halhal // J. Fr. Ophthalmol. — 2001. — Apr.; 24(4). — P.396–399.
16. **Nussenblatt R. B.** Path physiology of uveitis / R. B. Nussenblatt // X<sup>th</sup> Congress Europ Society of Ophthalmol. — Milano, 1995. — P.77–78.
17. **Wisniewsky H.** Cytokine-induced gene expression at the crossroads of innate immunity, inflammation and fertility: TSG-6 and PTX3/TSG-14 // **Wisniewsky H.**, **Vilcec J.** // Cytokine Growth Factor Rev. — 2004. — Vol.15 (2–3). — P.129–146.
18. **Smith S.** Immunobiology of childhood tuberculosis: A window on the ontogeny of cellular immunity. J. of pediatrics // **Smith S.**, **Jacobs R.**, **Wilson C.** — Volume 131, Number 1, Part 1, 16–27, July. — 1997.

Поступила 29.04.2010.

Рецензент канд. мед. наук Л. Н. Величко.

### THE STATE OF HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH UVEITIS OF TUBERCULOSIS ETIOLOGY

Н. В. Коновалова  
Odessa, Ukraine

Recidive character of tuberculosis inflammation in eye tissues depends of interrelation between non-specific resistance and specific immunity. Allergic and metastatic forms of eye tuberculosis have the same pathogenic immune disorders. Ig G high level for a long time, its tendency to increase before finishing of treatment, conservation of Ig M high level during course of treatment and also constant increasing serums Ig A level, show not only recidive character of disease, but increasing autogenic sensibilisation. So the role of humoral immunity is not important for course and termination of disease.

