

О. І. Білогорцева, Г. П. Победьонна, О. М. Рекалова, Я. І. Доценко,
І. В. Копосова, А. П. Фірсова
ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ
НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ВПЕРВЫЕ
ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

О. И. Белогорцева, Г. П. Победенная, Е. М. Рекалова,
Я. И. Доценко, И. В. Копосова, А. П. Фирсова

Резюме

Несмотря на значительную инфицированность населения микобактериями туберкулеза (ТБ), заболевание развивается у незначительной части людей. Важную защитную роль при этом играет иммунная система. Дети являются наиболее уязвимой категорией населения, в том числе из-за анатомо-физиологических особенностей детского организма.

Цель работы — изучить функциональное состояние клеток неспецифической и специфической иммунной защиты у детей в возрастном аспекте.

Материал и методы исследования. Были обследованы 44 ребенка в возрасте от 5 до 16 лет с диагнозом: впервые диагностированный туберкулез (ВДТБ). В контрольную группу вошли 44 здоровых, привитых БЦЖ, ребенка в возрасте 5–16 лет, не инфицированные МБТ. У всех детей исследовались относительное и абсолютное содержание гранулоцитов и моноцитов периферической крови, их поглотительная способность, спонтанная продукция активных форм кислорода, фагоцитарное число. Специфическую реактивность исследовали в тестах *in vitro* в реакции бласттрансформации лимфоцитов под влиянием фитогемаглютина (ФГА) и БЦЖ.

Результаты и их обсуждение. Пролиферативный ответ лимфоцитов на БЦЖ у детей в возрасте 5–9 лет с локальным ТБ был достоверно выше, чем у здоровых детей в 2,4 раза. У детей в возрасте 10–16 лет пролиферативная активность на специфический раздражитель была менее интенсивной, чем в младшей группе, но достоверно выше, чем в контрольной группе, в 1,9 раза при неизменных результатах на ФГА у всех детей. У детей возрастной группы 5–9 лет, больных локальным ВДТБ, отмечалось угнетение функционального состояния гранулоцитов и моноцитов со снижением их фагоцитарного числа. Среднее относительное содержание гранулоцитов у больных детей в возрасте 10–16 лет было в 1,2 раза достоверно меньше аналогичного показателя в контрольной группе. Фагоцитарное число гранулоцитов у детей из ВДТБ в возрасте 10–16 лет было достоверно меньшим в 1,2 раза, чем показатель здоровых детей. Другие исследованные показатели у больных ВДТБ детей старшей возрастной группы не отличались от аналогичных у здоровых детей. Указанные функциональные изменения клеток специфической и неспецифической иммунной защиты можно рассматривать как их дисфункцию, которая нуждается в рациональной иммунокоррекции.

Ключевые слова: туберкулез у детей, специфическая и неспецифическая иммунная защита.

Укр. пульмонол. журнал. 2015, № 3, С. 20–24.

Білогорцева Ольга Іванівна

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Завідувачка відділення дитячої фізіатрії

Доктор мед. наук, професор,

10, вул. М. Амосова, 03680, м. Київ, Україна

Тел.: 38(044)275-36-02; belogortseva@ifp.kiev.ua

PECULIARITIES OF IMMUNE STATUS IN CHILDREN
WITH NEWLY DIAGNOSED TUBERCULOSIS

O. I. Bilogortseva, G. P. Pobedonna, O. M. Rekalova,
Ya. I. Dotsenko, I. V. Kuposova, A. P. Firsova

Abstract

Despite a large prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* infection (TB), the disease occurs in a small proportion of people. An immune system plays important protective role. Children are the most vulnerable part of the population due to certain anatomic and physiologic peculiarities of their organism.

Aim: to examine functional condition of cells, responsible for non-specific and specific immune defense in children of different age.

Material and methods. There were examined 44 patients aged 5 to 16 years with newly diagnosed tuberculosis (NDTB). The control group consisted of 44 healthy BCG vaccinated children 5 to 16 years of age, not-infected with MBT. In all children we studied the relative and absolute content of peripheral blood granulocytes and monocytes, phagocytosis activity, spontaneous production of reactive oxygen forms, phagocytic number. Specific reactivity was examined using *in vitro* tests with phytohemagglutinin (FGA) and the BCG induced lymphocyte blast transformation reaction.

Results and discussion. Lymphocyte proliferative response to BCG in children aged 5-9 years with a local TB was significantly (2.4 fold) higher than in healthy children. In children aged 10-16 years proliferative response to a specific stimuli was less intensive than in the younger group, but significantly higher than in the control group (1.9 times in comparison to normal results on PHA in all children). In children of 5-9 years age group with local NDTB we observed an inhibition of the functional state of granulocytes and monocytes with a decrease of phagocytic number. Average relative content of granulocytes in children in 10-16 years age group was 1.2 times less than in the control group. Phagocytic number of granulocytes in children with NDTB aged 10-16 years was 1.2 times lower than in healthy children. Other parameters studied in patients with NDTB from older age group did not differ from those in healthy children. Reported functional changes in cells of specific and nonspecific immune defense are considered as their dysfunction and require effective immune correction.

Key words: tuberculosis in children, specific and nonspecific immune defense.

Ukr. Pulmonol. J. 2015; 3: 20–24.

Olga I. Bilogortseva

SI «National Institute of phthysiology and pulmonology named after F. G. Yanovskii National Academy of medical sciences of Ukraine»

Chief of Department of child phthiology

D. M., PhD, professor

03680, Ukraine, Kyiv, M. Amosova str., 10

Tel.: 38(044)275-36-02; belogortseva@ifp.kiev.ua

Туберкульоз (ТБ) на сьогодні є одним із найрозповсюдженіших захворювань в Україні і в світі [7]. Незважаючи на те, що мікобактеріями туберкульозу (МБТ) інфіковані близько 30 % населення в світі, захворювання розвивається не у всіх. В цьому велика роль

належить, зокрема, імунній системі інфікованої людини. Односпрямована та узгоджена дія специфічної та неспецифічної імунної відповіді можуть забезпечити достатній стан імунного захисту від туберкульозної інфекції.

Внаслідок анатомо-фізіологічних особливостей найбільш уразливою часткою населення щодо ТБ є діти. Епідеміологічні дослідження з вивчення інфікова-

ності населення свідчать про те, що в умовах широкої розповсюдженості ТБ в Україні інфікованість дітей віком 9–10 років становить 49–52 %, тоді як інфікованість МБТ серед дітей підліткового віку та молодих осіб сягає 85 % [2].

Відомо, що у хворих на ТБ захворювання, як правило, перебігає на тлі вторинного імунodefіцитного стану [3], який може не тільки передувати початку специфічного процесу (наприклад, при наявності у хворого інших захворювань з пригніченням функції імунних клітин), але й формуватися внаслідок безпосередньої імуносупресивної дії мікобактерій туберкульозу (МБТ). При первинній туберкульозній інфекції, яка найбільш часто спостерігається в дітей, МБТ потрапляють через дихальні шляхи в підслизовий шар бронху, де клітини першого захисту — нейтрофіли, моноцити, макрофаги та дендритні клітини, — атакують МБТ, продукуючи цитокіни, які забезпечують прибуття до вогнища інфекції нових клітин (вроджена імунна відповідь) [6, 9]. При цьому МБТ, які інтенсивно поглинаються альвеолярними макрофагами, здатні гальмувати злиття лізосом з фагосомаю, обумовлюючи незавершений фагоцитоз з формуванням багат шарових мембран, які перешкоджають контакту МБТ з бактерицидними речовинами, а альвеолярні макрофаги стають резервуаром для зберігання МБТ [5, 11]. В лімфатичних вузлах антиген-презентуючі дендритні клітини та макрофаги презентують антигени МБТ нульовим Т-лімфоцитам, забезпечуючи формування адаптивної (антиген-специфічної) імунної відповіді, внаслідок чого відбувається їх диференціювання на субпопуляції з формуванням сенсibiliзованих (чутливих до МБТ) хелперних (CD4), активацією цитотоксичних (CD8) Т-лімфоцитів, а також взаємодія Т-лімфоцитів і макрофагів, стимуляція В-клітин до вироблення протитуберкульозних антитіл. Характер активації клітин при цьому залежить від багатьох факторів, зокрема, — від кількості МБТ, складу цитокінів в мікрооточенні [11, 13]. Контроль туберкульозу — це результат ефективної кооперації між популяцією Т-лімфоцитів і антиген-презентуючими клітинами, що визначає або знищення МБТ макрофагами, або формування латентних форм (коли в грануломі МБТ перебувають у стані спокою), або прогресування хвороби [10]. В цілому, на характер і швидкість знищення МБТ впливають її вірулентність і ступінь виразності специфічної імунної відповіді макроорганізму [14].

Вікові особливості становлення імунної системи у дітей поряд із зовнішніми факторами (близький контакт із хворим, несприятливе соціально-уразливе оточення, характер харчування, проблеми із БЦЖ-вакцинацією та ін.) можуть не тільки впливати на зростання захворюваності на ТБ, але і визначати перебіг захворювання. Вивчення особливостей імунної відповіді організму дитини на наявність туберкульозної інфекції у віковому аспекті дозволить передбачити особливості перебігу захворювання та результати лікування, а також визначитись із напрямками імунотерапії.

Мета роботи — вивчити особливості стану клітин неспецифічного та специфічного імунного захисту у дітей із вперше діагностованим туберкульозом легень (ВДТБ) у залежності від віку.

Дослідження виконувалось відповідно до основного плану науково-дослідних робіт, проведене за державні кошти.

Матеріал та методи дослідження

Були обстежені 44 пацієнти віком від 5 до 16 років з діагнозом: вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ). Ці діти зверталися до НІФП НАМН протягом 2012–2014 рр. для діагностики і лікування ТБ. Для обстеження дітей використовувалися такі загальноклінічні методи, як оцінка скарг, вивчення анамнезу хвороби та анамнезу життя; фізикальні методи, рентгенологічні, лабораторні та імунологічні. Усі діти на момент обстеження мали позитивні реакції на пробу Манту з 2 ТО. Туберкулінова чутливість у всіх обстежених була розцінена як інфекційна алергія, при рентгенографічному дослідженні виявлені зміни на рентгенограмах та встановлено діагноз ВДТБ. Специфічний характер процесу був також підтверджений позитивною реакцією на пробу з алергеном туберкульозним рекомбінантним (АТР) у всіх хворих. В групі здорових дітей тест з АТР був негативним.

У даній групі діти розподілилися за віком наступним чином: діти від 5 до 9 років — 20 осіб (45,6 ± 7,5) %, від 10 до 14 років — 12 осіб (27,2 ± 6,7) %, підлітки (15 — 16 років) — також 12 хворих (27,2 ± 6,7) %.

У контрольну групу увійшли 44 здорові, щеплені БЦЖ, дитини віком 5–16 років, не інфіковані МБТ. Ці діти зверталися в ДУ «НІФП НАМН України» протягом 2012–2014 рр. з приводу уточнення характеру туберкулінової чутливості. Після ретельного обстеження, аналізу результатів проби Манту в динаміці, проби з АТР, вивчення епіданамнезу, обстеження членів родини на ТБ, органний ТБ та інфікування МБТ у цих дітей було виключено.

Для вивчення стану імунної системи хворі на ВДТБ діти та діти контрольної групи були розподілені на дві вікові категорії — 5–9 років та 10–16 років. У віковій групі 5–9 років було 20 хворих дітей, у відповідній контрольній групі — 26 здорових дітей відповідної статі; дітей із локальними формами ВДТБ віком 10–16 років було 24 особи, в контрольній групі — 18 дітей відповідної статі.

У периферичній крові всіх дітей досліджувалися вміст лейкоцитів, у тому числі — відносна та абсолютна кількість лімфоцитів, гранулоцитів та моноцитів на аналізаторі АВХ-mscros 60 (Франція) із вимірюванням гематологічних показників. Оцінку продукції активних форм кисню фагоцитуючими клітинами периферичної крові (гранулоцитами і моноцитами) проводили за допомогою барвнику, який під впливом естераз (які відщеплюють групу ацетилену) перетворюється на люмінісцентну сполуку. Дослідження рівня продукції активних форм кисню здійснювали за співвідношенням показників кількості флуоресціюючих клітин та інтенсивністю люмінісценції на проточному цитофлюориметрі FACSCalibur (Канада), та представляли в умовних одиницях (у.о.). Визначення поглинальної активності фагоцитуючих клітин периферичної крові (гранулоцитів і моноцитів) проводилося шляхом підрахування кількості фагоцитуючих клітин (%)

після інкубування цих клітин зі стафілококом, міченим флюоресцеїн-ізотіоціанатом, за допомогою проточного цитофлюориметру FACSCalibur (Канада), з підрахуванням середньої кількості фагоцитованих часток (фагоцитарного числа, у.о.). Проліферативну активність лімфоцитів у відповідь на специфічний (БЦЖ) та неспецифічний (фітогемаглютинін — ФГА) подразник оцінювали в тестах *in vitro* за показниками бластоутворення лімфоцитів. Підрахунок бласттрансформованих клітин (у %) проводився у пофарбованих зразках за допомогою світлооптичного мікроскопу OLIMPUS BX41 (Японія).

Статистичну обробку отриманих даних здійснено з використанням ліцензійних програмних продуктів, що входять у пакет Microsoft Office Professional 2003, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297. Для перевірки відповідності розподілу величин серій вимірювань нормальному закону розподілення використовували функцію NORMSAMP-1 у Microsoft Excel, на підставі чого використовували параметричні (t-тест вірогідності Ст'юдента) або непараметричні (двовибірковий тест Уїлкоксона) статистичні методи [3]. Оцінка статистичної значимості одержаних результатів досліджень проводилась при заданому рівні значимості $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих даних показав, що середній вміст лейкоцитів у дітей вікової групи 5–9 років був на рівні $(7,5 \pm 0,6) \times 10^9/\text{л}$ і не відрізнявся від показника контрольної групи $(7,6 \pm 0,3) \times 10^9/\text{л}$. При ретельному аналізі у віковій групі дітей 5–9 років лейкоцитоз мав місце у 3 дітей (15,0 ± 8,0) %, лейкопенія у 7 (35,0 ± 10,7) %, а нормальний вміст лейкоцитів — у більшості випадків: у 10 (50,0 ± 11,2) %.

Неспецифічна проліферативна відповідь лімфоцитів на ФГА у дітей віком від 5 до 9 років була на рівні $(62,6 \pm 1,7)$ % і істотно не відрізнялась від такої у контрольній групі — $(64,3 \pm 1,5)$ %. Проліферативна відповідь на специфічний стимулятор — БЦЖ у хворих дітей цієї вікової групи дорівнювала $(4,3 \pm 0,6)$ %, що було достовірно вище, ніж у контрольній групі $(1,8 \pm 0,3)$ % у 2,4 рази, $p < 0,05$.

Таким чином, проліферативна відповідь лімфоцитів на БЦЖ у дітей віком 5–9 років з локальним ТБ була достовірно вищою, ніж у здорових дітей, що відображувало напруженість специфічного імунного захисту на інфекційний чинник [6].

Абсолютний вміст гранулоцитів крові у хворих на ВДТБ дітей молодшої вікової групи (5–9) років становив $(3,9 \pm 0,1) \times 10^9/\text{л}$ і не відрізнявся достовірно від такого показника у контрольній групі $(4,3 \pm 0,1) \times 10^9/\text{л}$ (табл. 1). Відносний вміст гранулоцитів у дітей цієї вікової групи дорівнював $(47,3 \pm 2,5)$ % і був достовірно меншим від аналогічного показника у контрольній групі $(66,5 \pm 2,2)$ % у 1,4 рази, $p < 0,05$.

Як представлено у табл. 1, поглинальна активність фагоцитуючих гранулоцитів у дітей віком 5–9 років була $(57,0 \pm 3,3)$ % і не відрізнялась достовірно від такого показника у контрольній групі $(59,6 \pm 1,9)$ %. В той же час фагоцитарне число гранулоцитів у дітей молодшої вікової групи дорівнювало $(6,1 \pm 0,4)$ у.о., що було достовір-

но меншим від показника контрольної групи $(8,3 \pm 0,1)$ у.о. у 1,4 рази ($p < 0,05$) і характеризувало пригнічення фагоцитарної здатності гранулоцитів. Спонтанна продукція активних форм кисню гранулоцитів у дітей цієї вікової групи складала $(20,7 \pm 2,4)$ у.о., і була порівняною з аналогічною в контрольній групі — $(24,3 \pm 3,1)$ у.о., що, за наявності активного локального ТБ легень, свідчило про недостатність цієї ланки неспецифічного захисту.

Таблиця 1

Вміст в крові та функціональний стан гранулоцитів у хворих на туберкульоз та здорових дітей віком від 5 до 9 років (M ± m)

Показники периферичної крові	Групи дітей	
	Діти віком 5–9 років із ВДТБ, n = 20	Контрольна група дітей віком 5–9 років, n = 26
Абсолютний вміст гранулоцитів ($10^9/\text{л}$)	$3,6 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,1$
Відносний вміст гранулоцитів (%)	$47,3 \pm 2,5^*$	$66,5 \pm 2,2$
Поглиняльна активність гранулоцитів (%)	$57,0 \pm 3,3$	$59,6 \pm 1,9$
Фагоцитарне число гранулоцитів (у.о.)	$6,1 \pm 0,4^*$	$8,3 \pm 0,1$
Спонтанна продукція активних форм кисню гранулоцитів (у.о.)	$20,7 \pm 2,4$	$24,3 \pm 3,0$

Примітка. * різницю показника у порівнянні із показником контрольної групи статистично підтверджено, $p < 0,05$

При вивченні показників, які характеризують стан моноцитів периферичної крові, були виявлені зміни, односпрямовані з гранулоцитами. Так, абсолютний та відносний вміст моноцитів у крові, їх поглинальна активність не відрізнялися від норми (табл. 2). Фагоцитарне число моноцитів у дітей цієї вікової групи дорівнювало $(6,5 \pm 0,24)$ у.о. і було у 1,2 ($p < 0,05$) меншим, ніж показник в контрольній групі $(7,8 \pm 0,3)$ у.о., а спонтанна продукція активних форм кисню моноцитами не відрізнялась від такої в контрольній групі, що, за наявності активного локального ТБ легень, також свідчило про функціональну недостатність цих фагоцитів.

Таким чином, у дітей вікової групи 5–9 років, хворих на локальний ВДТБ, визначалось підвищення активності протитуберкульозного захисту (за проліферативною відповіддю лімфоцитів на БЦЖ в РБТЛ) на фоні деякого пригнічення функціональної активності фагоцитуючих клітин — гранулоцитів та моноцитів, яке характеризувалось зниженням їх фагоцитарного числа та відсутністю активації спонтанної продукції ними активних форм кисню. На наш погляд, вказані зміни дають підставу для проведення імунорегуючої терапії з метою стимуляції фагоцитарної ланки імунної системи для підвищення ефективності специфічного лікування, спираючись також на позитивний досвід у цьому напрямку [4].

Вивчення функціонального стану клітин специфічного та неспецифічного імунного захисту у дітей із ВДТБ вікової категорії від 10 до 16 років продемонстрували наступні порушення.

Середній показник вмісту лейкоцитів у основній групі був на рівні $(6,7 \pm 0,5) \times 10^9/\text{л}$ і не відрізнявся від такого показника у контрольній групі — $(6,7 \pm 0,7) \times 10^9/\text{л}$, — як і в молодшій віковій групі.

Неспецифічна проліферативна відповідь лімфоцитів на ФГА у групі дітей у віці від 10 до 16 років була на рівні $(61,8 \pm 1,5) \%$ і також істотно не відрізнялася від такої у контрольній групі — $(59,2 \pm 1,4) \%$. Проліферативна відповідь на специфічний стимулятор БЦЖ, як й в молодшій віковій групі, у дітей від 10 до 16 років була на рівні $(3,8 \pm 0,6) \%$, що було достовірно вище за контрольні значення $(2,0 \pm 0,2) \%$ у 1,9 рази, $p < 0,05$, та свідчило про активацію специфічних лімфоцитарних реакцій. Слід зазначити, що інтенсивність відповіді на БЦЖ лімфоцитів дітей старшої вікової групи, хворих на ВДТБ, була меншою, порівняно з аналогічною у дітей віком 5–9 років $(4,3 \pm 0,6) \%$ — у 1,3 рази, — що віддзеркалювало декілька меншу активацію реакцій протитуберкульозного імунітету у більш старших дітей.

Таблиця 2

Вміст в крові та функціональний стан моноцитарних фагоцитів у хворих на туберкульоз та здорових дітей віком 5–9 років ($M \pm m$)

Показники периферичної крові	Групи дітей	
	Діти віком 5–9 років із ВДТБ, (n = 20)	Контрольна група дітей віком 5–9 років, (n = 26)
Абсолютний вміст моноцитів ($10^9/\text{л}$)	$0,40 \pm 0,04$	$0,50 \pm 0,09$
Відносний вміст моноцитів (%)	$4,8 \pm 0,3$	$5,6 \pm 0,8$
Поглиняльна активність моноцитів (%)	$47,7 \pm 2,9$	$53,2 \pm 2,4$
Фагоцитарне число моноцитів (у.о.)	$6,5 \pm 0,3^*$	$7,8 \pm 0,3$
Спонтанна продукція активних форм кисню моноцитів (у.о.)	$22,9 \pm 2,4$	$24,2 \pm 1,8$

Примітка: * різницю показника у порівнянні із показником контрольної групи статистично підтверджено, ($p < 0,05$)

Показники вмісту в крові та функціональний стан гранулоцитів у хворих дітей віком від 10 до 16 років (табл. 3) мали такі самі особливості, як й в молодшій віковій групі, а саме: абсолютний вміст гранулоцитів крові у хворих на ВДТБ дітей не відрізнявся достовірно від такого показника серед дітей контрольної групи, а відносний вміст гранулоцитів $(58,2 \pm 2,2) \%$ був у 1,2 рази достовірно меншим аналогічного показника у контрольній групі $(67,8 \pm 2,3) \%$, $p < 0,05$ (табл. 3). Відзначимо, що зниження цього показника було вірогідно більшим серед молодших хворих $(47,3 \pm 2,5)$, $p < 0,05$. Поглиняльна активність гранулоцитів не відрізнялась достовірно від такого показника у контрольній групі, а фагоцитарне число гранулоцитів у дітей, хворих на ВДТБ, віком 10-16 років становило $(6,7 \pm 0,7)$ у.о., що було достовірно меншим у 1,2 рази від показника контрольної групи $(8,2 \pm 0,1)$ у.о., $p < 0,05$. Відсутність підвищення показника спонтанної продукції активних форм кисню у хворих на ВДТБ дітей старшої вікової групи також не відрізнялися від

аналогічних у здорових дітей і свідчило про пригнічення фагоцитарної активності гранулоцитів.

Таблиця 3

Вміст в крові та функціональний стан гранулоцитів у хворих на туберкульоз та здорових дітей віком від 10 до 16 років ($M \pm m$)

Показники периферичної крові	Групи дітей	
	Діти із ВДТБ віком 10-16 років n = 24	Контрольна група дітей віком 10-16 років n = 18
Абсолютний вміст гранулоцитів ($10^9/\text{л}$)	$4,1 \pm 0,4$	$4,4 \pm 0,1$
Відносний вміст гранулоцитів (%)	$58,2 \pm 2,2^*$	$67,8 \pm 2,3$
Поглиняльна активність гранулоцитів (%)	$51,7 \pm 3,4$	$59,1 \pm 1,9$
Фагоцитарне число гранулоцитів (у.о.)	$6,7 \pm 0,7^*$	$8,2 \pm 0,1$
Спонтанна продукція активних форм кисню гранулоцитів (у.о.)	$24,0 \pm 2,3$	$25,0 \pm 3,1$

Примітка: * різницю показника у порівнянні із показником контрольної групи статистично підтверджено, ($p < 0,05$)

Показники вмісту в крові та функціональний стан моноцитарних фагоцитів у хворих дітей віком від 10 до 16 років були також аналогічними відповідним показникам дітей в молодшій віковій групі: не визначалось змінень в абсолютному та відносному вмісту моноцитів у крові та їх поглиняльної активності (табл. 4). Про моноцитарну недостатність свідчили знижене (відносно контролю) фагоцитарне число моноцитів, $p < 0,05$, та відсутність активації спонтанної продукції активних форм кисню моноцитами.

Таблиця 4

Вміст в крові та функціональний стан моноцитарних фагоцитів у хворих на туберкульоз та здорових дітей віком від 10 до 16 років ($M \pm m$)

Показники периферичної крові	Групи дітей	
	Діти із ВДТБ віком 10-16 років n = 24	Контрольна група дітей віком 10-16 років n = 18
Абсолютний вміст моноцитів ($10^9/\text{л}$)	$0,30 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,09$
Відносний вміст моноцитів ($10^9/\text{л}$)	$4,7 \pm 0,4$	$5,7 \pm 0,6$
Поглиняльна активність моноцитів (%)	$47,3 \pm 3,0$	$51,9 \pm 2,3$
Фагоцитарне число моноцитів (у.о.)	$6,9 \pm 0,3^*$	$7,7 \pm 0,2$
Спонтанна продукція активних форм кисню моноцитів (у.о.)	$24,3 \pm 3,3$	$23,0 \pm 1,6$

Примітка: * різницю показника у порівнянні із показником контрольної групи статистично підтверджено, ($p < 0,05$)

Таким чином, у всіх дітей із локальними формами ВДТБ спостерігалось підвищення проліферативної активності лімфоцитів у відповідь на специфічний стимулятор БЦЖ при незмінній проліферативній активності на

неспецифічний чинник. Така відповідь імунокомпетентних клітин характеризувала переключення неспецифічного імунного захисту на специфічний [5, 10].

Разом з тим у всіх хворих дітей спостерігалось зниження відсоткового вмісту гранулоцитів в крові (більш виразне у молодших дітей). Про пригнічення функціональної активності фагоцитуючих клітин (гранулоцитів та моноцитів) у всіх дітей свідчило зниження їх фагоцитарного числа та відсутність активації спонтанної продукції ними активних форм кисню, що може негативно впливати на активацію дуже важливої Т-хелперної відповіді проти МБТ [8]. Також продемонстроване у дослідженнях інших авторів зниження кількості моноцитів, що експресують рецептори до поверхневих молекул коштиляторного сигналу продукції цитокінів, призводить до анергії антигенспецифічних Т-лімфоцитів та зниження ефективності протиінфекційної відповіді на МБТ [1]. Така дисфункція клітин неспецифічного імунного захисту характеризує початкові прояви вторинного імунодефіцитного стану, розвиток якого був відзначеним при активній туберкульозній інфекції [4].

Більш високі показники проліферативної відповіді Т-лімфоцитів в РБТЛ з БЦЖ в молодших дітей характеризували більшу інтенсивність протитуберкульозної відповіді імунітету.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ассоциирование уменьшения количества Т-клеток 1-го типа в периферической крови больных туберкулезом легких со снижением экспрессии коштиляторных CD-80 молекул на моноцитах [Текст] / О. В. Темчура, В. В. Сениуков, Н. В. Пронкина [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 2. — С. 25–28.
2. Білоргорцева О. І. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у дітей та показники протитуберкульозної роботи серед дитячого населення в Україні у 2012 році [Текст] / О. І. Білоргорцева // Матеріали V з'їзду фізіатрів і пульмонологів. — 2013. — С. 24–29.
3. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич — Киев : Моріон, 2000. — 320 с. — ISBN 966-7632-16-4.
4. Полиоксидоний в комплексном превентивном лечении туберкулеза у детей и подростков [Текст] / А. С. Позднякова, Н. С. Шпакловская, Е. И. Катибникова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 1. — С. 45–49.
5. Сахно Л. В. Антигенпрезентирующие клетки при туберкулезе легких [Текст] / Л. В. Сахно, Е. Р. Черных // Туберкулез и болезни легких. — 2012. — № 1. — С. 3–9.
6. 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. 20–24.
7. Туберкульоз: організація діагностики, лікування, профілактики та контролю за смертністю [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, Л. В. Турченко, С. В. Лірник — Київ: Здоров'я, 2010. — 447 с.
8. Фенотипическая и функциональная характеристика моноцитов у больных туберкулезом легких [Текст] / Л. В. Сахно, М. А. Тихонова, В. С. Кожевников [и др.] // Мед. иммунология. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 49–56.
9. Фещенко Ю. И. Морфологические особенности поражения легких при хроническом фиброзно-кавернозном мультирезистентном туберкулезе легких: современные представления об иммуноморфогенезе этого заболевания [Текст] / Ю. И. Фещенко, И. В. Лискина, Е. М. Рекалова // Журнал Національної академії медичних наук України. — 2013. — Т. 19, № 3. — С. 320–330.
10. Arentz M. Tuberculosis infection: Insight from immunogenomics / M. Arentz, T. R. Hawn // Drug Discovery Today: Disease Mechanisms. — 2007. — Vol. 4, № 4. — P. 231–236.
11. Brown C. A. Mycobacteria and lysosomes: a paradox [Text] / C. A. Brown, P. Draper, P. D. Hart // Nature. — 1969. — Vol. 221. — P. 658–660.
12. Contribution of CD14-159C/T polymorphism to tuberculosis susceptibility: a meta-analysis [Text] / J. Zhao, G. Lin, W-H. Zhang, [et al.] // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. — 2013. — Vol. 17, № 11. — P. 1472–1478.
13. Sequential polarization and imprinting of type 1 T helper lymphocytes by interferon-gamma and interleukin-12 [Text] / Schulz E. G, Mariani L, Radbruch A., Hofer T. // Immunity. — 2009. — Vol. 30, № 5. — P. 673–683.
14. Schluger N. W. The pathogenesis of tuberculosis. The first one hundred (and twenty-three) years [Text] / N. W. Schluger // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. — 2005. — Vol. 32. — P. 251–256.

Отже, в більш молодших дітей (віком 5–9 років) спостерігалась більш інтенсивна протитуберкульозна відповідь лімфоцитів в РБТЛ з БЦЖ, що супроводжувалось в них більш виразним зниженням відсоткового вмісту гранулоцитів в крові.

Висновки

1. У всіх дітей з локальними формами ВДТБ спостерігається підвищення проліферативної активності лімфоцитів у відповідь на специфічний стимул (БЦЖ), — що характеризує активацію в них протитуберкульозного імунітету, яка більше виражена в молодших дітей (віком 5–9 років).

2. Для всіх дітей, хворих на ВДТБ, є характерним нерізко виражене пригнічення фагоцитарної ланки імунної системи у вигляді зниження відносної кількості гранулоцитів та моноцитів у крові, зменшення їх функціональної активності (фагоцитарного числа та відсутності активації спонтанної продукції ними активних форм кисню), — яке у молодших дітей віком 5–9 років є більш глибоким (супроводжується більш виразним зниженням відсоткового вмісту гранулоцитів в крові).

3. Виявлена дисфункція клітин імунного захисту (з пригніченням фагоцитарної ланки імунної системи) є підставою для проведення раціонально спрямованої імунокоригуючої терапії у дітей, хворих на ВДТБ.

REFERENCES

1. Temchura OV, Senyukov VV, Pronkina NV, et al. *Assotsirovaniye umensheniya kolichestva T-kletok 1-go tipa v perifericheskoy krvi bolnykh tuberkulezom legkikh so snizheniyem ekspresii kostimulyatornykh CD-80 molekul na monocyitakh*. (Associating reducing the number of T-cell type 1 in the peripheral blood of patients with pulmonary tuberculosis with reduced expression of costimulatory molecule CD-80 on monocytes) *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh*. 2007;No 2:25–28.
2. Bilogortseva OI. *Epidemiologichna sytuatsiya shchodo tuberkulozu u ditey ta pokaznyky protytuberkuloznoyi roboty sered dytyachogo naselennya v Ukraini u 2012 rotsi* (The epidemiological situation regarding tuberculosis in children and rates of TB among children in Ukraine in 2012). *Materialy i metody V zvyzdu fizyiatriv i pulmonologiv*. 2013;24–29.
3. Lapach SN, Gubenko AV, Babich PN. *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniyem Excel* (Statistical methods in biomedical research using Excel). Kiev: Morion. 2000;320 p.
4. Pozdnyakova AS, Shpakovskaya NS, Katibnikova Yel, et al. *Polioksidoniy v kompleksnom lechenii tuberkuleza u detey i podrostkov* (Polyoxidony in complex preventive treatment of tuberculosis in children and adolescents). *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2010;No 1:45–49.
5. Sakhno LV, Chernykh YeR. *Antigenprezentiruyushchiye kletki pri tuberkuleze legkikh* (Antigen-presenting cells in pulmonary tuberculosis). *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2010;No 1:45–49.
6. Sakharova IYa, Ariel BM, Pavlova MV, et al. *Spetsificheskyy immunnyy otvet i zashchitnyye faktory neytrofilnykh granulotsytov pri legochnom i vnelegochnom tuberkuleze* (Specific immune response and protective factors of neutrophilic granulocytes in the pulmonary and extrapulmonary tuberculosis). *Tuberkulyoz i bolezni legkikh*. 2010;No 6:20–24.
7. Feshchenko Yul, Melnyk VM, Turchenko LV, Lirnyk SV. *Tuberkuloz: organizatsiya diagnostyky, likuvannya, profilaktyky ta kontrolyu za smertnistyu* (Tuberculosis: Organization of diagnosis, treatment, prevention and control of mortality). Kyiv: Zdrov'ya. 2010;447 p.
8. Sakhno LV, Tykhonova MA, Kozhevnikov VS, et al. *Fenotipicheskaya i funktsionalnaya kharakteristika monotsitov u bolnykh tuberkulezom legkikh* (Phenotypic and functional characterization of monocytes in patients with pulmonary tuberculosis). *Med. Immunologiya*. 2005;7(1):49–56.
9. Feshchenko Yul, Liskina IV, Rekalova YeM. *Morfologicheskyye osobennosti porazheniya legkikh pri khronicheskoy fibrozno-kavernoznoy multirezistentnoy tuberkuleze legkikh: sovremennyye predstavleniya ob immunomorfogeneze etogo zabolevaniya* (The morphological characteristics of lung disease in chronic fibro-cavernous pulmonary MDR-TB: the modern conception of the disease immunomorfogeneze). *Zhurnal Natsionalnoyi akademiiy medychnykh nauk Ukrainy*. 2013;19(3):320–330.
10. Arentz M, Hawn TR. Tuberculosis infection: Insight from immunogenomics. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*. 2007;4(4):231–236.
11. Brown CA, Draper P, Hart PD. Mycobacteria and lysosomes: a paradox. *Nature*. 1969;221:658–660.
12. Zhao J, Lin G, Zhang W-H, et al. Contribution of CD14-159C/T polymorphism to tuberculosis susceptibility: a meta-analysis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013;17(11):1472–1478.
13. Schulz EG, Mariani L, Radbruch A, Hofer T. Sequential polarization and imprinting of type 1 T helper lymphocytes by interferon-gamma and interleukin-12. *Immunity*. 2009;30(5):673–683.
14. Schluger NW. The pathogenesis of tuberculosis. The first one hundred (and twenty-three) years. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2005;32:251–256.