

Особенности иммунного статуса больных впервые диагностированным неструктурированным инфильтративным туберкулезом легких

Скороходова Н. О., Просветов Ю. В., Ахтырский О. И., Пирог А. И., Коваленко О. О., Калач О. Г.

Запорожский областной противотуберкулезный клинический диспансер

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ НЕДЕСТРУКТИВНЫМ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Скороходова Н. О., Просветов Ю. В., Ахтырский А. И., Пирог А. И., Коваленко Е. А., Калач Е. Г.

Обследовано 30 больных с впервые диагностированным инфильтративным туберкулезом легких (основная группа), 30 больных с негоспитальной пневмонией с затяжным ходом (контрольная группа) и 20 здоровых волонтеров. Со стороны местного иммунитета, у больных инфильтративным туберкулезом легких отмечено существенное уменьшение количества CD4+, CD8+ лимфоцитов, естественных киллеров и повышение функциональной активности альвеолярных нейтрофилов и моноцитов по сравнению со здоровыми. В отличие от больных негоспитальной пневмонией, у большинства больных инфильтративным туберкулезом (90 %) отмечена иммунологическая недостаточность, преимущественно за счет T-звена и фагоцитарного звена (дисфункция нейтрофилов и моноцитов). У большинства больных обнаружен комбинированный вариант нарушения иммунитета – T-звена и фагоцитарного звена иммунитета.

THE FEATURES OF IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH FIRST DIAGNOSED NON-DESTRUCTIVE INFILTRATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

Skorohodova N. O., Prosvetov Yu. V., Akhtyrskiy O. I., Pyrih A. I., Kovalenko O. O., Kalach O. G.

30 patients with first diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis (a basic group), 30 patients with nonhospital pneumonia with lingering process (a control group) and 20 healthy volunteers have been examined. From the side of local immunity, significant decrease in number of CD4+, CD8+ lymphocytes, natural killers and increase of functional activity of alveolar neutrophils and monocytes have been noted at the patients with infiltrative pulmonary tuberculosis comparing with the healthy people. Unlike the patients with nonhospital pneumonia, the immunological insufficiency mainly due to the T-link and phagocytic link (dysfunction of neutrophils and monocytes) has been identified at the majority of the patients with infiltrative tuberculosis (90 %). The combined variant of immunity failure – the T-link and phagocytic link of immunity has been identified at the majority of patients.

Вступ. З метою діагностики легеневих захворювань, як правило, використовують певний комплекс обстежень, з яких увагу привертає імунологічне дослідження, оскільки для онкологічних, запальних неспецифічних захворювань, туберкульозу характерний особливий імунопатогенез [1, 5].

Туберкульоз належить до групи грануломатозів, оскільки він характеризується проявами хронічного грануломатозного запалення імунного генезу внаслідок довго триваючої реакції на персистуючий в органах та тканинах збудник туберкульозу [3]. Імунокомпетентні клітини є головними учасниками протитуберкульозного захисту, формуючи специфічну гранульому, яка є, перш за все, ізолятором збудника інфекції та наслідків його дії. [2, 4].

Метою дослідження було вивчити особливості імунного статусу хворих з вперше діагностованим неструктурированным інфильтративним туберкулезом легень.

Матеріали та методи. Для характеристики імунної системи було обстежено три групи осіб:

- основна група – 30 хворих на вперше діагностований інфильтративний туберкульоз легень;
- контрольна група – 30 хворих з негоспітальною пневмонією із затяжним перебігом;
- 20 здорових волонтерів.

Вивчали показники гуморального та клітинного імунітету периферичної крові та БАЛ, узятого з дренажного бронху зони розташування інфильтрату в легенях. Імунологічне обстеження

пацієнтів проводилося при їх поступленні в стаціонар. Імунологічне дослідження складалося із методів оцінки клітинної та гуморальної ланок імунітету. За допомогою двокольорової проточної лазерної цитометрії (проточний цитометр «FACScan») з використанням моноклональних антитіл («Caltag laboratories», США) проводили фенотипування (визначення рівню експресії поверхневих клітинних антигенів) головних популяцій лімфоцитів: *T*-лімфоцитів, *B*-лімфоцитів та природних кілерів (*NK*). Визначали вміст у периферичній крові та бронхоальвеолярному лаважі клітин, що мають мембранні фенотипи:

- *CD3+19* (пан-*T*-клітини);
- *CD4+8* (*T*-хелпери/індуктори);
- *CD4-8+* (*T*-супресорні/цитотоксичні клітини);
- *CD22+*-антиген (зрілі *B*-лімфоцити).

Бактерицидну спроможність фагоцитів визначали за рівнем кисеньозалежного метаболізму адгерентних нейтрофілів, моноцитів у периферичній крові та бронхоальвеолярному лаважі в НСТ-тесті, враховуючи відсоток НСТ-позитивних клітин.

Фагоцитарні клітини та макрофаги отримували з периферичної крові та бронхоальвеолярного лаважу за стандартною процедурою, проводили методики з фагоцитами після їх адгезії до скла. При вивченні спроможності до поглинання використовували неспецифічні тест-об'єкти:

- полістероловий латекс (підраховували ПФ-показник фагоцитозу);

- НСТ – нітросиній тетразолій (за його допомогою в НСТ-тесті визначали активність кисенево-залежного метаболізму в клітинах) – за кількістю НСТ-позитивних нейтрофілів та моноцитів периферичної крові та бронхоальвеолярного лаважу.

Результати. Хворі в групах не відрізнялись за статтю та віком, в обох групах переважали чоловіки – відповідно 21 та 19 осіб молодого та середнього віку. Вік хворих на туберкульоз становив ($37,1 \pm 3,2$) року, на негоспітальну пневмонію – ($41,3 \pm 4,5$) року, $p > 0,05$.

Одним з інтегральних показників стану імунітету є абсолютна кількість (АК) імунокомпетентних клітин периферичної крові, які мають провідне місце у формуванні клітинної та гуморальної відповіді організму хворих; ці дані наведено в табл. 1.

Таблиця 1 - Показники гемограми у пацієнтів обстежених груп ($M \pm m$)

Показник гемограми	Розмірність	Група обстежених		
		Основна	Контрольна	Здорові
Лейкоцити	$10^9/\text{л}$	$7,2 \pm 0,3$	$6,9 \pm 0,5$	$6,6 \pm 0,15$
Еозинофіли	%	$2,0 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,5$	$1,8 \pm 0,15$
Паличкоядерні нейтрофіли	%	$2,2 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,08$
Сегментоядерні нейтрофіли	%	$67,18 \pm 0,4$	$60,5 \pm 0,5$	$60,88 \pm 0,48$
Моноцити	$10^9/\text{л}$	$0,30 \pm 0,03$	$0,30 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,04$
	%	$6,15 \pm 0,2$	$6,35 \pm 0,4$	$6,35 \pm 0,22$
Лімфоцити	$10^9/\text{л}$	$2,0 \pm 0,3$	$2,55 \pm 0,2$	$2,35 \pm 0,15$
	%	$21,5 \pm 0,3$	$26,0 \pm 0,5$	$24,7 \pm 1,4$

Аналіз результатів дослідження свідчить про те, що абсолютна кількість лейкоцитів, лімфоцитів і моноцитів у периферичній крові хворих на туберкульоз та негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом не відрізнялась від контрольного значення у здорових осіб. Відносна кількість паличкоядерних нейтрофілів, сегментоядерних нейтрофілів не відрізнялась від норми у хворих обстежених груп.

Отже, за результатами загального аналізу крові ми не виявили вірогідних відмінностей між групами обстежених пацієнтів та здорових волонтерів.

У результаті проведених досліджень виявили суттєві зрушення тільки показників *T*-ланки місцевого імунітету:

- у хворих на негоспітальну пневмонію показники *T*-ланки системного та місцевого імунітету не відрізнялись від контрольних значень здорових волонтерів;

- у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень показники *T*-ланки системного

імунітету також були на контрольному рівні, на відміну від показників місцевого імунітету, які були усі зниженими, за виключенням імунорегуляторного індексу:

1) *CD3+* клітин – ($50,4 \pm 2,2$) % проти ($64,3 \pm 1,2$) % у здорових осіб ($p < 0,05$);

2) *CD4+* клітин – ($29,5 \pm 1,6$) % проти ($34,8 \pm 1,2$) % у здорових осіб ($p < 0,05$);

3) *CD8+* клітин – ($21,5 \pm 0,9$) % проти ($32,8 \pm 1,5$) % у здорових осіб ($p < 0,05$);

4) *NK*-клітин (природних кілерів) – ($12,2 \pm 0,8$) % проти ($14,7 \pm 0,8$) % у здорових осіб ($p < 0,05$);

- у хворих на негоспітальну пневмонію кількість *CD22+* лімфоцитів в крові та БАЛ була на контрольному рівні здорових донорів; проте відзначали суттєве підвищення в крові концентрації:

1) *IgA* – $3,9 \pm 0,1\%$ проти $2,8 \pm 0,3\%$ у здорових осіб ($p < 0,05$);

2) *IgE* – $279,8 \pm 12,4\%$ проти $90,0 \pm 1,7\%$ у здорових осіб ($p < 0,05$);

спостерігалось порушення елімінації імун-

них комплексів – рівень ЦКК був вищим за контрольний показник здорових осіб та хворих на туберкульоз – відповідно $(143,6 \pm 7,6) \%$ проти $(90,6 \pm 8,1) \%$ у здорових осіб ($p < 0,05$); концентрація *IgG* та *IgM* в крові не перевищували контрольні значення.

Отже, у хворих на негоспітальну пневмонію ми визначали суттєве підвищення секреторних антитіл класу імуноглобуліну *A* та *E*, які відповідальні за нейтралізацію дії токсинів бактерій,

що розташовані на слизовій оболонці.

У хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень усі показники *B*-ланки системного та місцевого імунітету не відрізнялись від показників здорових донорів.

Також вивчено динаміку реакцій нейтрофілів та моноцитів у периферичній крові та бронхоальвеолярному лаважі у хворих на вперше діагностований раніше нелікований туберкульоз легень та негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом (табл.2).

Таблиця 2 - Показники фагоцитарної ланки системного та місцевого імунітету у хворих на вперше діагностований, раніше нелікований туберкульоз легень та на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом ($M \pm m$)

Показник системного та місцевого фагоцитозу	Група пацієнтів		
	Основна	Контрольна	Здорові
Нейтрофілоцити			
НСТ сп., % (кров)	$39,6 \pm 2,3$	$40,8 \pm 2,7$	$38,0 \pm 1,2$
НСТ інд. (%) кров	$47,0 \pm 2,2$	$49,1 \pm 1,7$	$44,0 \pm 1,8$
PM (%) кров	$20,8 \pm 3,4$	$24,1 \pm 2,9$	$18,2 \pm 1,7$
НСТ сп. (%) БАЛ	$36,6 \pm 2,0^*$	$32,6 \pm 2,5$	$32,2 \pm 2,1$
НСТ інд. (%) БАЛ	$41,6 \pm 2,3$	$39,3 \pm 1,7$	$38,3 \pm 1,6$
PM (%) БАЛ	$20,7 \pm 3,0$	$20,8 \pm 3,3$	$22,5 \pm 1,9$
Моноцити			
НСТ сп. (%) кров	$11,6 \pm 2,0$	$8,1 \pm 0,7^*$	$14,5 \pm 2,2$
НСТ інд. (%) кров	$14,6 \pm 2,3$	$10,6 \pm 1,1^*$	$18,7 \pm 2,7$
PM (%) кров	$34,7 \pm 4,4$	$38,4 \pm 3,6$	$33,8 \pm 4,4$
НСТ сп. (%) БАЛ	$37,7 \pm 1,4^*$	$34,8 \pm 0,5$	$32,9 \pm 2,6$
НСТ інд. (%) БАЛ	$45,8 \pm 1,5$	$38,4 \pm 1,1$	$39,4 \pm 3,1$
PM (%) БАЛ	$23,9 \pm 2,5$	$20,7 \pm 1,8$	$23,0 \pm 1,5$

ПРИМІТКА: * – значення показника вірогідно відрізняється з таким порівняно зі здоровими, $p < 0,05$.

Змін функції нейтрофілів периферичної крові у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та негоспітальну пневмонію не виявлено. Кількість НСТ-позитивних нейтрофілів знаходиться у межах норми. У хворих на негоспітальну пневмонію були виявлені зниження функціональної активності моноцитів периферичної крові, що проявлялося зниженням кількості НСТ-позитивних клітин у реакції з нитрозолем синім (НСТ-тест). У хворих на туберкульоз легень відзначали підвищення функціональної активності альвеолярних нейтрофілів та моноцитів, що проявлялося збільшенням рівня кисневоозалежного метаболізму в реакції з нитрозолем синім (НСТ-тест). Резервні можливості нейтрофілів та моноцитів периферичної крові та БАЛ у хворих на негоспітальну пневмонію та туберкульоз легень були на контрольному рівні.

Тому ми вивчили частоту та характер імунної недостатності за показниками системного імунітету у хворих на інфільтративний туберкульоз з негативним мазком мокротиння та на негоспітальну пневмонію з затяжним перебігом (табл. 3).

Із наведених в табл. 3 даних виходить, що у переважній більшості (76,7 %) хворих на інфільтративний туберкульоз не спостерігалось жодних ознак імунологічної недостатності; в

Таблиця 3 - Частота та характер імунної недостатності за показниками системного імунітету у хворих на інфільтративний туберкульоз з негативним мазком мокротиння та на негоспітальну пневмонію з затяжним перебігом

Імунна недостатність	Група пацієнтів			
	Основна ($n = 30$)		Контрольна ($n = 30$)	
	абс.	%	абс.	%
Не визначена	23	76,7*	9	30,0
T- та/або B-система	5	16,7*	16	53,3
НГ	3	10,0	2	6,7
Мц	2	6,7*	21	70,0

ПРИМІТКА: * – міжгрупове значення показника вірогідно відрізняється, $p < 0,05$.

інших 23,3 % визначені порушення в певній ланці імунітету:

- у системі лімфоцитів недостатність діагностовано у 23,3 % хворих;
- недостатність функціонування НГ – у 10,0 % хворих;
- дисфункцію моноцитів – у 6,7 % хворих.

У пацієнтів імунна недостатність визначалась не в одній ланці імунітету – у більшості випадків виявлявся комбінований варіант порушення імунітету.

На відміну від хворих на туберкульоз, у більшості хворих на негоспітальну пневмонію (70 %) визначали імунологічну недостатність переважно за рахунок гуморальної та фагоцитарної ланки (дисфункцію моноцитів). У більшості хворих виявлявся комбінований варіант порушення імунітету – В-ланки та фагоцитарної ланки імунітету.

Отже, з боку системного імунітету у хворих на вперше дагностований інфільтративний туберкульоз легень не було ніяких відхилень порівняно зі здоровими, тоді як у хворих на негоспітальну пневмонію визначали:

- підвищення в крові вмісту секреторних імуноглобулінів класу А та Е, циркулюючих імунних комплексів;
- зниження функціональної активності моноцитів периферичної крові.

Решта показників В-ланки, Т-ланки та фагоцитарної ланки були на контрольному рівні.

Частота та характер імунної недостатності за показниками місцевого імунітету у хворих на інфільтративний туберкульоз з негативним мазком мокротиння та негоспітальну пневмонію з затяжним перебігом наведено в табл. 4.

Як свідчать дані табл. 4. у переважній більшості (70,0 %) хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом не спостерігалось жодних ознак імунологічної недостатності; в інших 30,0 % визначені порушення в певній ланці імунітету:

- у системі лімфоцитів недостатність діагностовано в 6,7 % хворих;

Висновки

1. З боку місцевого імунітету у хворих на інфільтративний туберкульоз легень відзначали суттєве зменшення кількості CD4+, CD8+ лімфоцитів, природних кілерів та підвищення функціональної активності альвеолярних нейтрофілів та моноцитів порівняно зі здоровими.

2. Найбільш цінними для диференційної діагностики є IgA, IgE, ЦИК, які вірогідно підвищуються у хворих з негоспітальною пневмонією із затяжним перебігом порівняно зі здоровими, а

ЛІТЕРАТУРА

1. *Апоптоз* в иммунологических процессах / Р. И. Сепиашвили, М. Г. Шубич, Н. В. Колесникова и др. // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т. 1, № 1. – С. 15-23.
2. *Апоптоз* нейтрофилоцитів та його роль в патогенезі запальних процесів в легенях туберкульозного та неспецифічного генезу / І. Ф. Ільїнська, О. М. Рекалова, Л. В. Ареф'єва та ін. // Український пульмонологічний журнал. – 2007. – № 2. – С. 32-38.
3. *Хаитов Р. М.* Современные представления о

Таблиця 4 - Частота та характер імунної недостатності за показниками місцевого імунітету у хворих на інфільтративний туберкульоз з негативним мазком мокротиння та на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом

Імунна недостатність	Група пацієнтів			
	Основна (n = 30)		Контрольна (n = 30)	
	абс.	%	абс.	%
Не визначена	3	10,0*	21	70,0
Т- система	26	23,3*	2	6,7
НГ	21	70,0*	1	3,3
Мц	22	73,3*	9	30,0

ПРИМІТКА. * – міжгрупове значення показника вірогідно відрізняється, $p < 0,05$.

- недостатність функціонування НГ – у 3,3 % хворих;

- дисфункцію моноцитів – у 30,0 % хворих.

У пацієнтів імунна недостатність визначалась не в одній ланці імунітету – у більшості випадків виявлявся комбінований варіант порушення імунітету.

На відміну від хворих на негоспітальну пневмонію, у більшості хворих на інфільтративний туберкульоз (90 %) визначали імунологічну недостатність переважно за рахунок Т-ланки та фагоцитарної ланки (дисфункцію нейтрофілів та моноцитів). У більшості хворих виявлявся комбінований варіант порушення імунітету – Т-ланки та фагоцитарної ланки імунітету.

у хворих на туберкульоз знаходяться на контрольному рівні.

3. На відміну від хворих на негоспітальну пневмонію, у більшості хворих на інфільтративний туберкульоз (90 %) визначали імунологічну недостатність переважно за рахунок Т-ланки та фагоцитарної ланки (дисфункцію нейтрофілів та моноцитів). У більшості хворих виявлявся комбінований варіант порушення імунітету – Т-ланки та фагоцитарної ланки імунітету.

защите организма от инфекции / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 61-64.

4. *Чернушенко Е. Ф.* Противотуберкулезный иммунитет / Е. Ф. Чернушенко, Р. Г. Процюк // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – № 4. – С. 53-58.
5. *Чернушенко Е. Ф.* Иммунологические методы в диагностике туберкулеза / Е. Ф. Чернушенко // Лабораторная диагностика. – 2005. – № 2. – С. 61-66.