

УДК 616.98-036.1-021.3-053.2+612.017.1:579.873.2

КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАННЕГО ПЕРИОДА ПЕРВИЧНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ

© 2014 А.В. Мордык¹, А.А. Турица¹, Т.Г. Подкопаева², Н.И. Поркулевич¹¹ Омская государственная медицинская академия² Любинская Центральная районная больница

Поступила в редакцию 24.11.2014

С целью выявления клинических и иммунологических аспектов раннего периода первичного инфицирования микобактериями туберкулеза детей, проживающих в сельской местности, проведено проспективное сравнительное исследование, в которое включено 269 детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, состоявших на диспансерном учете у районного фтизиатра по VIA группе, и 269 не инфицированных микобактериями туберкулеза детей, наблюдавшихся на педиатрических участках ЦРБ, подобранных по методу копия-пара (по возрасту и полу). Для изучения иммунного статуса обследованы 24 ребенка на раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, и 24 неинфицированных ребенка. Выявлены клинические особенности первичного инфицирования у сельских детей: частое развитие параспецифических реакций, наличие пониженного питания, признаки вегето-сосудистой дистонии, высокий уровень сопутствующей патологии. Средние значения иммунологических показателей у детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции и не инфицированных достоверно не отличались, при этом у сельских детей были зарегистрированы превышающие норму значения провоспалительных цитокинов, циркулирующих иммунных комплексов, фактора некроза опухоли альфа, более высокие в группе первично инфицированных микобактериями туберкулеза.

Ключевые слова: *инфицирование, микобактерии туберкулеза, инфекция, иммунология, дети, сельская местность*

Проблема туберкулеза не теряет своей актуальности в условиях тенденции к снижению заболеваемости и распространенности заболевания [2, 4]. Заболеваемость туберкулезом детей, особенно генерализованными и остро прогрессирующими формами, может являться барометром эпидемиологического неблагополучия по туберкулезу региона в целом [1, 3]. В настоящее время в части территорий Российской Федерации без выраженной тенденции к снижению сохраняются показатели детской и подростковой заболеваемости [1, 6, 7]. Для улучшения ситуации среди детей и подростков необходимо совершенствование мероприятий, направленных на раннее выявление туберкулеза и предупреждение его развития. Применительно к детям и подросткам необходимо заниматься не только профилактикой развития его локальных форм, но и предупреждением развития

первичного инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) [1, 4, 5]. Знание клинических и иммунологических особенностей первичного инфицирования у детей позволит оптимизировать профилактические мероприятия, направленные на предупреждение развития инфицирования МБТ и перехода инфицирования в заболевание. Однако имеющиеся в доступной литературе сведения о клинико-иммунологических особенностях раннего периода первичной туберкулезной инфекции (РПТИ) весьма немногочисленны и порой противоречивы [5, 6] и требуют дальнейшего накопления информации для составления качественных мета-анализов по проблеме.

Цель исследования: выявление клинических и иммунологических аспектов раннего периода первичного инфицирования МБТ детей, проживающих в сельской местности, для совершенствования профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Проведено проспективное сравнительное исследование, в которое включено 269 детей в РПТИ, состоявших на диспансерном учете у фтизиатра по VIA группе, и 269 не инфицированных МБТ детей, наблюдавшихся на педиатрических участках, подобранных по методу копия-пара (по возрасту и полу). Все дети проживали на территории Любинского района Омской области. Для изучения иммунного статуса обследованы 24 ребенка в РПТИ, и 24 ребенка, не

Мордык Анна Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии. E-mail: amordik@mail.ru

Турица Анна Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии. E-mail: turi8282@mail.ru

Подкопаева Татьяна Генриевна, кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр детской консультации. E-mail: genrievna@mail.ru

Поркулевич Надежда Игоревна, ординатор

инфицированных МБТ. Проведено иммунофенотипирование лимфоцитов с помощью моноклональных антител. Для изучения гуморального звена иммунитета выявляли концентрацию сывороточных иммуноглобулинов, основных цитокинов; количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Обязательным критерием включения в исследование было наличие информированного согласия родителей или законных представителей ребенка. Полученные данные статистически обработаны с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Office 2007», Biostat 2009. Различия между группами определялись с использованием критерия Стьюдента (t), при оценке качественных показателей – по критерию хи-квадрат (χ^2), считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Признаки интоксикационного синдрома выявлены у 40 (14%) детей в РППТИ и у 13 (5,2%) не инфицированных МБТ ($\chi^2=4,356$; $p=0,037$). У детей в РППТИ чаще встречалось пониженное питание ($\chi^2=7,404$; $p=0,007$), усиление сосудистого рисунка по передней грудной стенке ($\chi^2=3,935$; $p=0,047$), гипергидроз конечностей ($\chi^2=4,918$; $p=0,027$). Проявление параспецифических реакций (увеличение периферических лимфатических узлов, систолический шум на верхушке, блефариты, артралгии, гепатомегалия) установили у 198 (73,6%) детей в РППТИ. Подобные функциональные нарушения здоровья, связанные с другими причинами, отмечены у 157 (58,4%) не инфицированных МБТ детей ($\chi^2=13,288$,

$p=0,010$).

Соматическая патология чаще встречалась в группе детей в РППТИ (43,5%), чем в группе не инфицированных МБТ (27,8%) ($\chi^2=23,817$; $p=0,000$). В структуре соматической патологии в РППТИ достоверно чаще диагностировались болезни органов дыхания ($\chi^2=4,121$; $p=0,042$), эндокринной ($\chi^2=4,356$; $p=0,037$) и нервной системы ($\chi^2=12,157$; $p=0,000$). Результаты иммунологического обследования детей из групп сравнения представлены в табл. 1 и 2. Достоверных различий по средним значениям основных подклассов лимфоцитов, моноцитов в группах сравнения выявлено не было (табл. 1). Обращает на себя внимание тенденция к более высокому уровню лимфоцитов подклассов CD19+, CD5+CD19+ в РППТИ, что может свидетельствовать о более выраженной активации гуморального звена иммунитета у этих детей. Отмечается увеличение выше нормальных значений IL-1 β , IL-6, ЦИК – Dignon у детей в обеих группах (табл. 2). Выше нормы были показатели IL-1 β у 47,6% детей основной группы и 6,3% из группы сравнения ($\chi^2=5,591$; $p=0,018$), IL-6 был выше нормы у 43,8% детей основной группы и у 28,6% из группы сравнения ($\chi^2=0,093$; $p=0,760$). Выявленная тенденция к более значительному повышению у детей в РППТИ уровня ИФН- α , ИФН- γ стимулированного, IL-1 β показывает, что имеющаяся активация гуморального звена иммунитета может способствовать развитию первичного инфицирования.

Таблица 1. Характеристика основных рецепторов на лимфоцитах, моноцитах в группах сравнения

Показатели	Норма	Дети в РППТИ	Не инфицированные МБТ дети	Достоверность различий, t, p
CD3+	61-80	71,8 $\pm$ 2,2	65,1 $\pm$ 3,4	t = -1,371; p=0,180
CD4+	31-49	42,1 $\pm$ 3,7	38,9 $\pm$ 2,5	t = -0,073; p=0,942
CD8+	19-30	28,8 $\pm$ 4,4	19,6 $\pm$ 1,4	t = -0,139; p=0,890
CD19+	3-15	20,2 $\pm$ 5,1	15,8 $\pm$ 1,6	t = 0,133; p=0,895
CD5+CD19+	<5	8,7 $\pm$ 5,2	2,9 $\pm$ 0,6	t = -0,811; p=0,424
CD16+CD56+	5-19	17,8 $\pm$ 4,7	12,9 $\pm$ 2,2	t = -0,138; p=0,890
CD25+	0-6	5,99 $\pm$ 5,3	0,39 $\pm$ 0,08	t = -1,741; p=0,09
CD50+	60-90	68,8 $\pm$ 2,8	61 $\pm$ 5,2	t = -1,192; p=0,244
CD95+	0-6	7,2 $\pm$ 5,2	0,3 $\pm$ 0,08	t = -1,111; p=0,276
HLA-DR+	5-18	20,7 $\pm$ 4,6	16,9 $\pm$ 1,4	t = 0,322; p=0,750

Таблица 2. Показатели иммунологического исследования в группах сравнения

Показатели	Норма	Дети в РППТИ	Не инфицированные МБТ дети	Достоверность различий, t, p
IFN- α	0-50	9,6 $\pm$ 2,8	4,8 $\pm$ 1,8	t = 1,140; p=0,093
IFN- γ	0-50	14,6 $\pm$ 5,27	12,4 $\pm$ 5,6	t = -0,250; p=0,784
IFN- γ stim	1000-2000	1741 $\pm$ 536,5	1116,7 $\pm$ 393,2	t = -0,541; p=0,113
IL-1 β	<50	348,6 $\pm$ 161,6	127,5 $\pm$ 111,8	t = 0,563; p=0,155
IL-2	<50	16,6 $\pm$ 4,2	44,3 $\pm$ 20,7	t = 0,000; p=1,000
IL-4	<50	0,55 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,9	t = 0,431; p=0,205
IL-6	<5	10,4 $\pm$ 3,7	8,25 $\pm$ 2,1	t = 0,037; p=0,487
IL-8	<50	92,6 $\pm$ 32,1	36,9 $\pm$ 23,5	t = 0,658; p=0,097
TNF- α	<50	96,7 $\pm$ 60,8	1,49 $\pm$ 1,3	t = 0,958; p=0,289
ЦИК-Dignon	271-371	840,5 $\pm$ 173,8	808,2 $\pm$ 392,4	t = -0,916; p=0,367
ЦИК-Razmer	средний	1,1 $\pm$ 0,4	1,0 $\pm$ 0	t = -0,879; p=0,387

У детей в РППТИ также зарегистрирован значительно более высокий, чем у не инфицированных МБТ, уровень фактора некроза опухоли альфа, необходимого для формирования противотуберкулезных гранул [5], что подчеркивает важность первого года после инфицирования МБТ для детей. Возможно более низкий уровень TNF- α характерен для неблагоприятного течения РППТИ и может коррелировать с переходом инфицирования МБТ в заболевание.

Выводы: клиническими особенностями первичного инфицирования у сельских детей являлось частое выявление параспецифических реакций, пониженного питания, признаков вегетососудистой дистонии, более высокий уровень сопутствующей патологии. Средние значения иммунологических показателей у детей в РППТИ и не инфицированных МБТ достоверно не отличались. При этом у сельских детей были зарегистрированы превышающие норму значения провоспалительных цитокинов, циркулирующих иммунных комплексов, фактора некроза опухоли альфа. Часть выявленных изменений по нашему мнению способствовала инфицированию МБТ, а часть носила благоприятный характер и способствовала предупреждению перехода инфицирования МБТ в заболевание туберкулезом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аксенова, В.А. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания / В.А. Аксенова, Л.А. Барышникова, Т.А. Севастьянова, Н.И. Клевко // Туберкулез и болезни легких. 2014. Т. 91, № 3. С. 40-46.
2. Иванова, О.Г. Эффективность мероприятий по выявлению туберкулеза органов дыхания в Омской области / О.Г. Иванова, А.В. Мордык, Л.В. Пузырева и др. // Кубанский научный медицинский вестник. 2011. № 4. С. 102-104.
3. Лысов, А.В. Клиническое наблюдение врожденного туберкулеза у новорожденного ребенка / А.В. Лысов, А.В. Мордык, М.А. Плеханова и др. // Туберкулез и болезни легких. 2010. Т. 87, № 4. С. 54-57.
4. Мордык, А.В. Современные международные и национальные концепции борьбы с туберкулезом / А.В. Мордык, Л.В. Пузырева, Л.П. Асютина // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2013. № 22 (22). С. 92-97.
5. Мордык, А.В. Противотуберкулезный иммунитет и механизмы его формирования (обзор литературы) / А.В. Мордык, Е.А. Цыганкова, Л.В. Пузырева, А.А. Турица // Дальневосточный медицинский журнал. 2014. № 1. С. 126-130.
6. Мордык, А.В. Туберкулез у детей Российской Федерации на современном этапе / А.В. Мордык, Е.А. Цыганкова, Л.В. Пузырева, А.А. Турица // Педиатрическая фармакология. 2014. Т.11, № 3. С. 27-30.
7. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди детей России // Туберкулез и болезни легких. 2013. Т. 90, № 6. С. 62-63.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF EARLY PERIOD OF PRIMARY TUBERCULAR INFECTIONS AT CHILDREN LIVING IN RURAL AREAS

© 2014 A.V. Mordyk¹, A.A. Turitsa¹, T.G. Podkopaeva², N.I. Porkulevich¹

¹ Omsk State Medical Academy

² Lubinsk Central Regional Hospital

For the purpose of identification the clinical and immunological aspects of early period of primary infection by tuberculosis micobacterium at children, living in rural areas, the prospective comparative research which included 269 children in the early period of primary tuberculosis infection standing on the dispensary account at regional phthisiatrician on VIA group, and 269 children, who was not infected by tuberculosis observed on pediatric sites of Central regional hospital, which are picked up for a method the copy-pair (age and sex) is conducted. For studying the immune status of 24 children at the early period of primary tuberculosis infection, and 24 not infected children are examined. Clinical features of primary infection at rural children are revealed: frequent development of paraspecific reactions, existence of lowered food, symptoms of vegetative-vascular dystonia, high level of the accompanying pathology. Average values of immunological indicators at children in early period of primary tuberculosis infection and not infected authentically didn't differ, thus at rural children the values of pro-inflammatory cytokines, circulating immune complexes, alpha tumor necrosis factor exceed-ing norm, higher in group initially infected with tuberculosis micobacterium were registered.

Key words: *infection, tuberculosis micobacterium, infection, immunology, children, rural areas*

Anna Mordyk, Doctor of Medicine, Head of the Department of Phthisiology and Phthisiosurgery. E-mail: amordik@mail.ru; Anna Turitsa, Candidate of Medicine, Associate Professor at the Department of Children's Diseases and Polyclinic Pediatrics. E-mail: turi8282@mail.ru; Tatiana Podkopaeva, Candidate of Medicine, Phthisiatrist at the Childrens Consulting Room. E-mail: genrievna@mail.ru; Nadezhda Porkulevich, Intern