

УДК 612.017.1.:616-097.98

ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Смелянская М.В., Волянский Ю.Л., Перемот С.Д., *Шматько С.А.

Институт микробиологии и иммунологии им. И.И.Мечникова АМН Украины,
Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Вступление

Состояние иммунной системы ребенка в первые годы жизни характеризуется высокой динамичностью. Например, на 5-е сутки жизни и в возрасте 4-5 лет происходит снижение удельного веса лимфоцитов и повышение нейтрофилов. Очень медленно повышается относительное содержание Т-клеток, уровень В-лимфоцитов неуклонно снижается до нормы. У новорожденного действует главным образом гуморальное звено иммунитета, Т-зависимые реакции и фагоцитоз развиты недостаточно и вступают в полную силу позднее, иногда лишь к периоду полового созревания [5].

Изучение и оценка иммунитета у детей должны проводиться с учетом закономерностей становления иммунной реактивности ребенка, чтобы возрастные особенности реагирования не принять за расстройства иммунологических реакций. В настоящее время в жизни ребенка выделяют несколько критических периодов [7].

Первым критическим периодом является период новорожденности (1 месяц жизни). В иммунитете преобладают супрессорные влияния, пассивный гуморальный иммунитет обусловлен материнскими антителами. Отмечается функциональный дисбаланс Т-лимфоцитов, супрессорную функцию реализуют не только CD8-клетки, но и зрелые тимоциты другие клетки. Второй критический возраст (3-6 мес) характеризуется катаболизмом материнских антител, при этом супрессорная направленность иммунных реакций сохраняется при наличии выраженного лимфоцитоза. На большинство антигенов развивается первичный иммунный ответ с выработкой IgM без формирования иммунологической памяти. Третий критический период - второй год жизни. В этот период уже возможно образование собственных IgG, супрессорная направленность иммунологических механизмов начинает сменяться хелперной, система местного иммунитета не развита. Четвертый критический период - 4-6 годы жизни. В этом возрасте концентрация IgG и IgM в крови соответствует уровню таковой у взрослых, содержание IgE в крови достигает максимальных величин. Данный период характеризуется высокой частотой иммунокомплексных заболеваний. Пятый критический период - подростковый возраст (девочки 12-13 лет, мальчики- 14-15 лет). Повышение секреции половых гормонов ведет к подавлению клеточного звена иммунитета и стимуляции его гуморальных механизмов.

Для детей характерен большой диапазон колебаний иммунологических показателей от очень низких до относительно высоких. Такие изменения показателей у детей может быть вызваны, с одной стороны, инфекционным процессом, с другой - исходным состоянием иммунологической реактивности организма ребенка, обусловленным как возрастом, так и сопутствующими заболеваниями [7].

Материалы и методы исследования

Для выявления антигена ЦМВ в лимфоцитах крови использовали реакцию непрямой иммунофлюоресценции с помощью тест-системы "ЦМВМоноСкан" (ЛАБдиагностика, Москва). Реакцию проводили в соответствии с инструкцией к тест-системе.

Мы применяли двухэтапный принцип оценки иммунного статуса. На первом этапе выявляли "грубые" дефекты иммунитета с помощью ориентировочных тестов, к которым относятся: определения Т- и В-лимфоцитов в периферической крови; измерение концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, G, М; определение фагоцитарной активности макрофагов [5].

К тестам второго уровня (аналитическим) мы относили все тесты, позволяющие оценить функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток, фагоцитов. Сюда включили: изучение пролиферативного ответа в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) на специфический антиген, определение активности нормальных киллеров (НК-клеток), определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке, оценку фагоцитарного индекса и показателя повреждения нейтрофилов (ППН) с различными антигенами [5,9].

Всего обследовано 85 детей, средний возраст которых составил $10,5 \pm 3,7$ года. Все обследуемые были разделены на такие группы: 1-я – дети, больные туберкулезом и ЦМВИ, 2-я – дети, больные туберкулезом, 3-я – дети с персистирующей ЦМВИ и 4-я – практически здоровые дети. Изучение иммунного статуса у детей проводилось по возрастным группам: 1-3 года, 4-9 лет, 10-14 лет.

Результаты и обсуждение

Полученные данные показывают, что во всех группах больных выявлены отклонения в виде снижения количества зрелых CD3-лимфоцитов и хелперных клеток CD4. В возрастных группах 1-3 года и 10-16 лет в 1-ой группе отмечается активация супрессорно-цитотоксического звена иммунитета, которая выявлялась в виде заметного увеличения CD8-лимфоцитов. Как известно, повышение функциональной активности супрессорных Т-клеток ограничивает возможность развития адекватного иммунного ответа [3]. В этих же возрастных группах отмечено снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ), который совпадал по значению с группами 2-ой и 3-ей, т.е. у детей с ЦМВИ. В возрастной группе 4-9 лет отмечается увеличение ИРИ за счет значительного снижения количества CD8-лимфоцитов, по сравнению с контрольной группой практически здоровых детей в 1,7 раза. Следует отметить, что нарушения в клеточном звене достоверно значимы не только за счет возрастных особенностей иммунитета детей, но в большей мере, по-видимому, за счет наличия ЦМВИ.

При исследовании функциональной активности Т-клеток, отмечено угнетение РБТЛ во всех возрастных группах. При сравнении процента РБТЛ с ФГА по группам установлено, что в 1-ой группе и 3-ей этот показатель был наиболее снижен и практически совпадал. Возможно, это обусловлено персистенцией цитомегаловируса в лимфоцитах [6]. Особенно это характерно для возрастной группы 1-3 лет, где РБТЛ с ФГА снижена почти в 2 раза в группе больных туберкулезом и ЦМВИ по сравнению с группой здоровых детей и больными только туберкулезом. Следует отметить, что ответ Т-клеток на специфический митоген (ППД с туберкулином) в 1-ой группе (для всех возрастов) был значительно снижен. Это является характерным признаком иммунодефицита [10].

Результаты распознавания В-клеток показали, что их количество варьировало в пределах нормы, и выявило лишь повышение в 1,5 раза в возрастной группе 4-9 лет в первой группе по сравнению со второй группой.

Данные литературы о состоянии гуморального иммунитета при туберкулезе разноречивы. По мнению ведущих иммунологов гуморальный и клеточный иммунитет при туберкулезе находятся как бы в конкурентных отношениях [2]. Анализ полученных нами данных, также показывает, что во всех группах, кроме четвертой, отмечено повышенное содержание ЦИК и иммуноглобулинов классов М и G. Это касается всех возрастных групп. При сравнении уровня содержания ЦИК в первой и второй группах отмечено, что у больных сочетанной инфекцией уровни ЦИК превышали контрольные в 2-3 раза, тогда как у больных только туберкулезом уровни ЦИК превышали контроль лишь в 1,2-1,5 раза. Мы считаем, что это в какой то мере связано с выработкой специфических Ig и образованием иммунных комплексов с антигеном ЦМВ. Однако, если в возрастных группах 1-3 и 10-16 лет ЦИК в первой группе повышались в среднем в 2 раза, то в возрастной группе 4-9 лет - в 3 и более раз, что коррелирует с пониженным содержанием CD8-лимфоцитов. По-видимому, в этой возрастной группе наблюдается феномен иммунологического отклонения, когда высокое антителообразование ингибирует клеточный иммунитет[]. Подтверждением этого могут служить полученные ранее данные по выявлению ЦМВ-Ig G и M у детей больных туберкулезом. В результате анализа полученных данных мы составили формулы иммунных расстройств (ФИР) у детей больных туберкулезом и ЦМВИ.

Таблица.- Формулы иммунных расстройств у детей больных туберкулезом и цитомегаловирусной инфекцией

Возрастные группы	Формулы иммунных расстройств
1-3 года	CD4- CD8+ ЦИК +
4-9 лет	CD4- CD8- ИРИ+
10-16 лет	CD3- IgG+ IgM +

Полученные ФИР важны как основа для индивидуальной оценки иммунного статуса, могут быть использованы как дополнительные диагностические критерии при обследовании на ЦМВИ детей, больных туберкулезом, а также для назначения средств иммунокоррекции и иммунореабилитации.

Наличие синдрома вторичного иммунодефицита (ВИД) по лабораторным показателям диагностировали при снижении 2-х и более количественных показателей иммунитета или 1-го и более показателей функциональной активности Т-клеток ниже нормы [1]. Согласно указанным критериям, наличие синдрома ВИД по лабораторным признакам диагностировали у всех больных с сочетанной патологией: туберкулез и ЦМВИ. Причем, при сравнении типа иммунодепрессии в первой (туберкулез и ЦМВИ), второй (туберкулез) и третьей (ЦМВИ) группах больных отмечено, что тип иммунодепрессии практически совпадал в группах больных сочетанной инфекцией и больных только ЦМВИ. Можно предположить, что активация микобактерий туберкулеза сопряжена с состоянием выраженной иммунодепрессии у инфицированных ЦМВ лиц [6]. Дефект функциональной активности лимфоцитов обусловлен преактивацией Т-клеточного звена персистирующим в них ЦМВ и снижением ответа на последующее антигенное воздействие МБТ, что отражает состояние анергии Т-клеток. Персистенцией ЦМВ в клетках мононуклеарно-фагоцитарной системы может объясняться факт сниженной естественной резистентности организма при туберкулезе, а также, в какой-то мере, и незавершенность фагоцитоза [2].

Феномен иммунологического отклонения, когда высокое антителообразование ингибирует клеточный иммунитет, отмечаемый в группе детей больных туберкулезом и ЦМВИ, может быть связан с выработкой специфических антицитомегаловирусных антител [4].

Выводы

Таким образом, у изучаемых больных сочетанной инфекцией, отмечается антиген-индуцированная иммуносупрессия, т.е. подавление иммунного ответа, обусловленное персистенцией ЦМВ, который специфически тормозит иммунное воспаление против себя (специфическая иммуносупрессия) и неспецифически против микобактерий туберкулеза (неспецифическая иммуносупрессия). Это необходимо учитывать при проведении иммунореабилитации больных туберкулезом.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ-Инфекция: клиника, диагностика и лечение /Под ред. В.В. Покровского - М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000,- 490с.
2. Иммунология и иммунопатология туберкулеза / Под ред. М.М.Авербаха, М.: Медицина.-1976.- 311 с.
3. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике /Под ред. И.Д.Столярова, Санкт-Петербург,1999, 170 с.
4. Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика.- Руководство для врачей.- С.Петербург.- 1999.- 190 с.
5. Новиков Д.К. Новикова В.И Оценка иммунного статуса.- Москва-Витебск, 1996, 281с.
6. Рахманова Л.Г., Исаков В.А., Чайка Н.А. Цитомегаловирусная инфекция и СПИД .- Рекомендации для врачей - Л., 1990.- 64 с.
7. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология детского возраста - Л.: Медицина., 1977.- 279 с.
8. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммунитет и генитальный герпес.- Н.Новгород-Москва: НГМА.- 1997.- 221 с.
9. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические исследования в клинике., К.: Здоров'я.- 1978.- 160 с.
10. Чернушенко Е.Ф. Иммунодиагностика и иммунотерапия во фтизиопульмонологии //Укр.пульм.журн.- 1993.-№ 1.-с.48-52.

Рефераты:

Особенности иммунитета у детей, больных туберкулезом и цитомегаловирусной инфекцией

У детей, больных сочетанной инфекцией, отмечается антиген-индуцированная иммуносупрессия, вызванная персистенцией ЦМВ, который специфически тормозит иммунное воспаление против себя (специфическая иммуносупрессия) и неспецифически против микобактерий туберкулеза (неспецифическая иммуносупрессия). Это необходимо учитывать при проведении иммунореабилитации больных туберкулезом.

Features immunity at children sick of the tuberculosis and citomegalovirus infection

At children sick combination of infections – TBC+CMV-, it is marked antigen-induced immunosuppressis, caused persistentnia CMV, which the immune inflammation against itself (specific immunosupressis) and nonspecific against micobacteria tuberculosis (nonspecific immunosupressis) specifically brakes. It is necessary for taking into account at carrying out immunorehabilitation of patients with a tuberculosis.

Особливості імунітету у дітей, хворих на туберкульоз та цитомегаловірусну інфекцію

У дітей, хворих поєднаною інфекцією, відмічається антиген-індукована імуносупресія, яка викликана персистенцією ЦМВ, який специфічно гальмує імунне запалення против себе (специфічна імуносупресія) и неспецифічно против мікобактерій туберкульозу (неспецифічна імуносупресія). Це необхідно ураховувати при проведенні імунореабілітації хворих на туберкульоз.