

и, напротив, количество гиперергических проб было достоверно выше $37,0 \pm 9,3\%$ сравнительно с $7,1 \pm 4,9\%$ у детей без установленного контакта ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты проб с рекомбинантным белком продемонстрировали их четкую зависимость от влияния эпидемиологического фактора, а значит, и высокую чувствительность метода.

Анализ результатов пробы с ДСТ в зависимости от эпидемиологической опасности очага (наличия или отсутствия бактериовыделения у источника инфицирования ребенка) показал, что в очагах без подтвержденного бактериовыделения почти в 50 % случаев имеют место положительные и гиперергические реакции.

У всех здоровых, вакцинированных БЦЖ детей, у которых был исключен контакт с больным туберкулезом, результат ДСТ был отрицательным, что свидетельствует о высокой специфичности метода.

Выводы. Результаты применения ДСТ свидетельствуют о его более высокой чувствительности и специфичности по сравнению с пробой Манту. Реакция существенно зависела от наличия специфического фактора риска: позитивные и гиперергические реакции чаще выявлялись среди детей с установленным контактом с больным туберкулезом по сравнению с детьми с неустановленным контактом, что подтверждает необходимость тщательного обследования и профилактического лечения детей, имеющих контакт с больными туберкулезом, поскольку позитивные и гиперергические результаты ДСТ свидетельствуют о наличии активной туберкулезной инфекции в организме. Дети из очагов активного туберкулеза без бактериологически подтвержденного бактериовыделения у источника также подлежат тщательному обследованию на туберкулез. Высокая специфичность ДСТ подтверждается отрицательной реакцией на пробу у всех здоровых детей с поствакцинальной аллергией.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ ЛОКАЛЬНЫХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Т. Е. АХМЕРОВА, Е. А. БОРОДУЛИНА, Л. Г. ДЯДИК, Е. С. САМСОНОВА

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Цель исследования: выявление иммунологических особенностей в диагностике локальных форм туберкулеза у детей.

Материалы и методы. Обследовали 100 детей с локальными формами туберкулеза, группу контроля составили 85 здоровых детей, не инфицированных микобактериями туберкулеза.

Диагноз заболевания устанавливали на основании клинических, анамнестических данных, лабораторных, функциональных методов исследования. Всем детям проводили туберкулинодиагностику, которая включала пробу Манту с 2 ТЕ на правой руке и пробу с препаратом диаскин-тест (ДСТ) на левой руке. Иммунологические исследования включали определение процентного содержания субпопуляций лимфоцитов ($CD4^+$, $CD16^+$, $CD27^+$, $CD4^+CD27^+$, $CD4^+CD27^-$) с помощью меченных ФИТЦ и фикоэритрином МКАТ серии ИКО («Сорбент», Москва). Иммунофлюоресценцию клеток оценивали на лазерном проточном цитофлуориметре «Calibur» («BD» USA) в режиме CellQuest Pro. Одновременно проводили клинический анализ крови для определения абсолютного количества клеток. Статистическую обработку числового материала выполняли с использованием программы Statistica 5.5 с заданной надежностью $P = 95\%$ или уровнем значимости $p = 0,5$.

Результаты. В группе детей с локальными формами туберкулеза диагностированы следующие формы туберкулеза: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 50% случаев, первичный туберкулезный комплекс – 2%; очаговый туберкулез легких – 15%, инфильтративный туберкулез легких – 22%, экссудативный плеврит туберкулезной этиологии – 6%, внелегочный туберкулез – 5%. Среди форм внелегочного туберкулеза – 2 случая туберкулеза периферических лимфатических узлов, 3 случая туберкулеза костей. Локальные формы туберкулеза одинаково часто выявляли у мальчиков и девочек, с небольшим преобладанием мальчиков (51%). При сравнении по возрасту наиболее часто туберкулез выявлялся в возрасте 4-7 лет (26%) и в возрасте 15-18 лет (30%). При периодических осмотрах заболевание обнаружено: во время массовой туберкулинодиагностики – в 51% случаев, при флюорографическом обследовании у подростков – в 25% и при обследованиях контактных лиц из очага туберкулеза – в 7%. При дальнейшем, более тщательном изучении эпидемиологического анамнеза удалось установить контакт с больными туберкулезом у 45% пациентов, указывающий на то, что контакт является основным фактором риска при развитии туберкулезной инфекции. При обращении с жа-

лобами в общей лечебной сети туберкулез выявлен в 13% наблюдений.

По результатам туберкулинодиагностики определено, что при пробе Манту с 2 ТЕ и пробе с ДСТ большинство детей имели выраженные положительные реакции 10-16 мм: 62% при пробе Манту с 2 ТЕ и 31% при пробе с препаратом ДСТ ($p < 0,05$), умеренно выраженные реакции (папула 5-9 мм) имели 18% детей при пробе Манту с 2 ТЕ и 26% детей при пробе с ДСТ ($p < 0,05$), гиперергические пробы 16 и 17% соответственно ($p > 0,05$); отрицательные в 1% случаев пробы Манту с 2 ТЕ и 16% – с препаратом ДСТ ($p < 0,05$), сомнительные – у 3% при пробе Манту с 2 ТЕ. У детей с положительным результатом пробы с ДСТ в 10% случаев размер папулы был до 5 мм. Отрицательных результатов на пробу с ДСТ (16) было достоверно больше, чем на пробу Манту с 2 ТЕ (1) ($p < 0,05$). Корреляционная связь прямая: $K = 0,3$.

Протективный иммунный ответ при туберкулезе в значительной степени зависит от активности лимфоцитов $CD4^+$ Th1. Одной из наиболее важных стадий дифференцировки эффекторных лимфоцитов $CD4^+$ является дифференцировка лимфоцитов $CD27^+$ в лимфоциты $CD27^-$.

В результате сравнительного анализа иммунологических показателей детей с локальными формами туберкулеза относительно таковых здоровой группы были отмечены снижение уровня $CD4^+$ -лимфоцитов на 9,0%, повышение уровня $CD16^+$ -лимфоцитов в 2,1 раза. В группе детей с локальными формами туберкулеза отмечались значительные отклонения в уровне функциональной активности лимфоцитов как при стимуляции ФГА, так и с ДСТ-системе *in vitro*. Регистрируемый выброс $IFN-\gamma$ в тест-системе с ДСТ у детей с локальными формами туберкулеза (в пределах 38,8 пг/мл) сопровождается и положительными кожными туберкулиновыми пробами Манту с 2 ТЕ и пробой с ДСТ, что может указывать на повышенную реактивность системы иммунитета на антигены микобактерий туберкулеза. Данный феномен подтверждается и характером корреляционных связей, анализ которых показал, что у детей с локальными формами туберкулеза размер папулы при постановке пробы Манту с 2 ТЕ обратно коррелирует с уровнем $CD4_{abs}^+$, $CD16_{abs}^+$ ($K = -0,59$; $-0,56$ соответственно) и прямо коррелирует с $IFN-\gamma$ (ДСТ) ($K = 0,31$). Размер папулы при постановке пробы с ДСТ обратно коррелирует с $CD4_{abs}^+$, $CD16_{abs}^+$ и $CD27_{\%}$ ($K = -0,46$; $-0,55$; $-0,43$ соответственно).

Таким образом, наличие туберкулезной инфекции в организме детей с локальными формами туберкулеза сопровождается положительными кожными туберкулиновыми пробами Манту с 2 ТЕ в 100% и в большинстве случаев (84%) положительными результатами пробы с ДСТ, изменениями уровней $CD4^+$ -, $CD16^+$ -лимфоцитов (снижение на 9,0% и повышение в 2,1 раза соответственно), значительным снижением уровня стимулированной продукции $IFN-\gamma$ в тест-системе с ФГА и проявлением феномена выброса $IFN-\gamma$ в тест-системе с ДСТ.

Анализ результатов проведенного обследования показал, что у детей с локальными формами туберкулеза в 61,0% случаев регистрировались лимфоциты-хелперы с фенотипом $CD4^+CD27^+$, что может указывать на более раннюю стадию их дифференцировки. В остальных (39,0% случаев) у детей с локальными формами туберкулеза наблюдались хелперы с фенотипом $CD4^+CD27^-$, что относится к более поздним стадиям дифференцировки. Выявлены аналогичные зависимости между показателями уровня продукции $IFN-\gamma$ (ДСТ) и $CD4^+$ -лимфоцитами. $CD4^+$ -лимфоциты на более ранних этапах дифференцировки характеризуются большей способностью к выбросу $IFN-\gamma$ как в тест-системе с ФГА, так и в тест-системе *in vitro* с ДСТ.

Заключение. У детей с локальными формами туберкулеза почти в 40% случаев отмечается феномен превалирования лимфоцитов-хелперов более поздних стадий дифференцировки ($CD4^+CD27^-$). Анализ распределения детей с локальными формами туберкулеза по тяжести заболевания в зависимости от стадии дифференцировки лимфоцитов-хелперов выявил, что дети с более тяжелыми в плане прогноза формами туберкулеза характеризуются преобладанием лимфоцитов-хелперов, находящихся на более поздних стадиях дифференцировки. Также показано, что более поздние стадии дифференцировки лимфоцитов-хелперов сопровождаются сниженным в 8 раз уровнем стимулированной продукции $IFN-\gamma$ в тест-системе с ДСТ. Все это может служить указанием на угнетение противотуберкулезной реактивности иммунной системы детей данной группы.

Анализ полученных результатов иммунологического обследования детей с локальными формами туберкулеза подтвердил значение иммунологического состояния макроорганизма и показал наличие корреляционной связи между уровнем продукции $IFN-\gamma$ (ФГА) и уровнем экспрессии $CD27$ на лимфоцитах-хелперах.