

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Тюлькова Т.Е.¹, Тарасов Д.О.²

1-ГОУ ВПО ТюмГМА, кафедра туберкулеза

2- ГЛПУ ТО Областная больница №9 с.Вагай

IMMUNOLOGICAL INDICATORS PATIENT OF THE TUBERCULOSIS DEPENDING ON TYPE OF THE HIGHER NERVOUS ACTIVITY

Tyulkova T.Ye.¹, Tarasov D.O.²

1- State General educational establishment the Maximum(supreme) Vocational training Tyumen State Medical Academy Roszdrava, Tyumen

2- State medical - preventive establishment of the Tyumen region Regional hospital №9, vil.Vagay

Резюме:

Целью исследования было определить иммунологические показатели у пациентов, страдающих туберкулезом, в зависимости от типа высшей нервной деятельности.

Обследовано 17 подростков 14-17 лет, болеющие туберкулезом. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью прикладной программы «Biostat».

Среди больных туберкулезом сангвиников было 6 из 17 (1-ая группа), холериков 8 из 17 (2-я группа), меланхоликов 3 из 17 человек (3-я группа). У сангвиников чаще выявляли инфильтративный туберкулез в фазе распада. Со стороны иммунной системы у них регистрировались дефект фагоцитарного звена при активации Th-2 пути иммунного ответа. У холериков клинические проявления туберкулезной инфекции более разнообразны, но распад диагностировали редко. По иммунологическим данным в этой группе не было нарушений фагоцитарного звена, и отмечались признаки активации Th-1 пути иммунного ответа, ограничивающие воспаление. У меланхоликов имели место малые формы туберкулеза, развившиеся на фоне дисфункции фагоцитарного звена и активации Th-1 пути иммунного ответа.

Ключевые слова: туберкулез, высшая нервная деятельность, подростки, иммунная система

Summary:

The purpose of work: to define immunological indicators at the patients, suffering tuberculosis, depending on type of the higher nervous activity.

Materials and methods: 17 teenagers of 14-17 years participated in research, ill a tuberculosis. Statistical data processing was carried out by means of the applied program «Biostat».

Among sanguine persons sick of a tuberculosis was 6 of 17 (1st group), choleric persons 8 of 17 (2nd group), melancholiacs 3 of 17 persons (3rd group). At sanguine persons revealed infiltrative tuberculosis in a disintegration phase is more often. From immune system at them was registered defect phagocytosis a link at activation Th-2 of a way of the immune answer. At choleric persons clinical displays of a tubercular infection are more various, but disintegration diagnosed seldom. Under the immunological data in this group there were no infringements phagocytosis a link and signs of activation Th-1 of a way of the immune answer, limiting an inflammation were marked. At melancholicas the small forms of the tuberculosis which has developed against dysfunction phagocytosis of a link and activation Th-1 of a way of the immune answer took place.

Keywords: tuberculosis, the higher nervous activity, teenagers, immune system

Развитие заболевания основано на общих законах и не может быть результатом только наличия возбудителя в организме [9]. Сценарий, по которому развивается ход событий, последующий за инфицированием *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), определяется состоянием иммунной системы индивидуума [1,2,8,10]. В свою очередь, иммунная система зависит от координированной деятельности всех органов и систем, особенно в период физиологической перестройки нейро-эндокринной-иммунной систем [5-7,14]. Более того, все уровни регуляции гомеостаза находятся под непосредственным контролем нервной системы [19]. Тип высшей нервной деятельности, как

самого организованного звена, определяет состояние нервной системы и способность человека противостоять стрессогенным факторам (т.ч. инфекционным), от которых зависит развитие и течение туберкулезной инфекции [12].

Цель: определить иммунологические показатели у пациентов, страдающих туберкулезом, в зависимости от типа высшей нервной деятельности (ВНД).

Пациенты и методы: Проведено обследование 17 человек в возрасте (14-17 лет) с туберкулезной инфекцией, находившихся на лечении в отделении легочного туберкулеза для детей ГЛПУ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер» в 2008-2009 гг. Отбор больных осуществлялся методом случайной выборки. В основу формирования групп положен тип ВНД. Первую группу составляли сангвиники (n=6), 2-ую группу – холерики (n= 8), 3-ю – меланхолики (n=3). Контрольную 4-ю группу составили 15 пациентов соответствующего возраста и пола, не болевшие в течение последних 6 месяцев и не имеющие в анамнезе рецидивирующих или хронических воспалительных процессов и аллергических заболеваний.

Диагноз туберкулезной инфекции основывался на совокупности данных эпидемиологического анамнеза, клинической картины заболевания, лабораторного и бактериологического методов исследования, результатов пробы Манту и рентгенологического обследования органов грудной клетки.

В ходе исследования был применен метод иммунологического скрининга, разработанный в Институте Иммунологии МЗ СССР и рекомендованный Всесоюзной Проблемной комиссией «Эпидемиология иммунодефицитов и оценка иммунного статуса». Эта система апробирована в разных городах, в том числе и в г.Тюмени. На каждого пациента нами заполнялась «Карта иммуно-эпидемиологических исследований». Проводилось клинико-психопатологическое и психологическое исследования: тест личностных акцентуаций (ЛА), являющийся модифицированным вариантом патохарактерологического диагностического опросника (ПДО) для подростков, разработанного А.Е. Личко [4]; исследование вегетативной нервной системы, с

помощью опросника [15]. Определение типов темперамента проводилось при помощи тестирования по Айзенку [10].

В настоящей работе использованы методы лабораторного иммунологического обследования. Для определения фенотипа лимфоцитов с помощью моноклональных антител позволяющих идентифицировать субпопуляции лимфоцитов по наличию дифференцировочных антигенов методом непрямой иммунофлюоресценции использовали аппарат проточной цитофлюориметрии «FACScan» фирмы “Becton Dicenson». В исследовании использованы моноклональные антитела («Сорбент Лтд», г. Москва) к молекулам CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, CD16⁺, а также к дифференцировочным маркерам (CD5⁺, CD7⁺), к молекулам активации (CD38⁺, CD25⁺, HLA-DR⁺) и адгезии (CD54⁺, CD11b⁺), к рецептору пролиферации (CD71⁺) и проапоптотическим молекулам (CD95⁺), рецепторы к иммуноглобулину E (CD23⁺), определялись рецепторы к липополисахаридам на моноцитах (CD14⁺). Фагоцитоз поглощения частиц латекса изучали под бинокулярным микроскопом. Метаболическую способность нейтрофилов оценивали в тесте восстановления нитросинего тетразолия (спонтанную (NST спонт) и индуцированную (NST стим) реакции). Определение концентрации иммуноглобулинов (Ig) A, M, G в сыворотке проводилось методом Манчини. Исследование уровня циркулирующих иммунных комплексов проводили по оптической плотности на иммуноферментном анализаторе после их осаждения 3,5%, 5% и 7,5% раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ). Концентрацию иммуноглобулина класса IgE и кортизола определяли при помощи ИФА. Полученные в ходе исследования данные подвергнуты статистической обработке (M±m) на персональном компьютере IBM Pentium IV с помощью пакета прикладных программ “Microsoft Excel 03”, БИОСТАТИСТИКА для Windows v.4.03 .

Результаты и обсуждение. Анализ нозологических форм показал, что в 1-ой группе у подавляющего большинства пациентов (5 из 6 чел. - 83,3%) диагностирован инфильтративный туберкулез. Причем, у 4 из 6 пациентов

(66,6%) 1-ой группы патологический процесс выявлен в фазе распада. В 2-ой группе встречались следующие формы туберкулеза: очаговая у 3 из 8 обследованных (37,5%) и инфильтративная – у 4 из 8 обследованных (50%). В единичном случае – диссеминированный туберкулез. Фаза распада отмечена у 1 из 8 пациентов (12,5%, $p=0,303$). В 3-ей группе у 2 из 3 (66,6%) определялся инфильтративный туберкулез, у 1 - очаговый (33,4%). Деструкция встречалась у одного пациента (33,3%). Т.е., у сангвиников чаще выявляли инфильтративный туберкулез в фазе распада. У холериков клинические проявления туберкулезной инфекции более разнообразны, но распад регистрировался редко. У меланхоликов имели место малые формы туберкулеза без распада.

При подсчете форменных элементов крови можно получить косвенные данные о состоянии фагоцитарного, клеточного звеньев иммунной системы.

Таблица 1. Характеристика показателей лейкоцитарной формулы

Показатель	1-я группа n=6	2-я группа n=8	3-я группа n=3	4-я группа n=15	P 1-4	P 2-4	P 3-4
Лейкоциты.	6,96±2,7	6,6±1,6	6,1±1,0	5,44±1,7	>0,05	>0,05	>0,05
Сегментоядерные,%	47±0,6	50,25±0,87	43±0,98	50,47±1,19	<0,05	0,1	<0,05
Эозинофилы,%	1,6±0,13	5,75±0,62	5±0,28	2,2±0,16	<0,05	<0,05	<0,05
Лимфоциты,%	46,8±0,43	37,12±0,9	49±1,4	40,4±1,16	<0,05	<0,05	<0,05
Моноциты,%	3,6±0,23	4,6±0,2	2,5±0,1	5,27±0,29	<0,05	<0,05	<0,05

Результаты, представленные в данной таблице, свидетельствуют о снижении относительного числа нейтрофилов ($p \leq 0,01$) и увеличении количества лимфоцитов ($p \leq 0,01$) у детей 1-ой и 3-ей групп, тогда как у подростков 2 группы показатели не отличались от подобных значений здоровых детей. Кроме того, у них имела место моноцитопения ($p \leq 0,05$). При изучении уровня эозинофилов, было уточнено, что во 2-ой и 3-ей группах этот показатель был достоверно выше, чем в 1-ой и 4-ой группах ($p \leq 0,001$).

Таблица 2. Характеристика фенотипа лимфоцитов и моноцитов у больных туберкулезом подростков

Показатель	1 группа n=6	2 группа n=8	3 группа n=3	4 группа n=15	P 1-4	P 2-4	P 3-4
CD3 ⁺ ,%	65,36±1,56	64,5±1,1	64,6±0,14	65,38±0,8	>0,05	>0,05	>0,05
CD7 ⁺ ,%	70,1±1,9	70,2±1,7	57,3±1,1	79,4±4,6	<0,05	<0,05	<0,05
CD4 ⁺ ,%	43,44±1,39	40,9±0,98	38,35±0,45	37,08±0,61	<0,05	<0,05	>0,05
CD8 ⁺ ,%	22,52±0,65	20,2±0,3	21,5±0,91	26,64±0,53	<0,05	<0,05	<0,05
CD25 ⁺ ,%	5,74±0,33	3,47±0,3	6,8±0,5	4,84±0,24	<0,05	<0,05	<0,05

CD95 ⁺ ,%	30,02±0,85	37,9±0,88	48,3±2,6	50,5±0,8	<0,05	<0,05	<0,05
CD38 ⁺ ,%	54,84±1,7	54,67±1,74	60,5±0,1	57,71±0,92	<0,05	<0,05	<0,05
CD54 ⁺ ,%	32,56±1,36	30,48±1,14	47,3±1,85	34,86±1,31	<0,05	<0,05	<0,05
HLA-DR ⁺ ,%	16,68±0,65	19,7±0,64	14,0±0,12	14,81±0,51	<0,05	<0,05	>0,05
CD14 ⁺ ,%	68,46±3,0	79,98±0,98	92,65±0,36	85,24±0,74	<0,05	<0,05	<0,05

При исследовании фенотипа лимфоцитов у больных туберкулезом подростков с различными типами ВНД отмечалось достоверное увеличение относительного количества в 1-ой и 2 –ой группах CD4⁺ (p<0,05), CD25⁺ (p<0,05), HLA-DR (p<0,05), CD20⁺ (p<0,001) в 1-ой группе, CD54⁺ (p<0,05) и CD14⁺ (p<0,05) в 3-ей группе. Снижение экспрессии маркера CD7⁺ (p<0,05), CD8⁺ (p<0,05), CD23⁺ (p<0,05) и CD95⁺ на лимфоцитах (p<0,05) регистрировалось во всех изучаемых группах, CD20⁺ (p<0,001) в 3-ей группе, CD25⁺ (p<0,05) во 2-ой группе, CD54⁺ (p<0,05) и CD14⁺ (p<0,05) в 1-ой и 2-ой группах.

Таблица 3. Характеристика фагоцитарного, гуморального звеньев иммунного ответа

Показатель	1 группа n=6	2 группа n=8	3 группа n=3	4 группа n=15	P 1-4	P 2-4	P 3-4
CD20 ⁺ ,%	9,3±0,26	8,67±0,24	5,7±0,19	8,6±0,2	<0,05	>0,05	<0,05
CD23 ⁺ ,%	3,65±0,23	3,94±0,16	3,6±0,1	5,56±0,21	<0,05	<0,05	<0,05
NST спонт	21,8±1,79	15,37±0,93	27,5±2	10,8±0,51	<0,05	<0,05	<0,05
NST стим	44,6±2,45	40,12±1,42	42,0±0,28	31,58±1,32	<0,05	<0,05	<0,05
Фз	82,8±1,35	86,37±1,35	95,0±0,14	85,73±1,22	<0,05	>0,05	<0,05
IgA	230,4±13,4	191,3±6,8	335±14,2	181,8±8,0	<0,05	<0,05	<0,05
IgM	222,4±44,2	235±12,2	293±0	190,87±6,24	<0,05	<0,05	<0,05
IgG	1322±43,0	1285±258	1030±423	1421,4±270	<0,05	<0,05	<0,05
ЦИК 5%	41,8±1,25	32,87±2,0	51,5±0,9	27,17±1,7	<0,05	<0,05	<0,05
IgE	127,89±14,49	128,76±17,9	371±20,6	51,43±5,28	<0,05	<0,05	<0,05
Кортизол	746,5±33,9	743,3±27,8	1112,5±49,46	418,2±11,1	<0,05	<0,05	<0,05

По данным табл.3, обращала внимание повышенная активность гуморального звена у детей 1-ой группы. Она выражалась в увеличении количества CD20⁺ лимфоцитов (p<0,05) и усилении концентрации иммуноглобулинов класса IgA (p<0,05), IgM (p<0,001), IgE (p<0,005). В 1-ой группе отмечено снижение (p<0,005) поглотительной способности фагоцитов и повышение в 3-ей группе (p<0,005).

При проникновении МБТ в организм первыми на их пути встречаются нейтрофилы, являющиеся филогенетически наиболее древними фагоцитами [13,14]. Учитывая, что эти клетки не могут ограничить распространение специфических микроорганизмов, на помощь «приходят» специализированные

моноциты – макрофаги. Исходя из этого, делаем вывод, что туберкулез – это макрофагальная инфекция [3,11]. В макрофагах МБТ могут длительное время паразитировать, размножаясь и разрушая иммунные клетки, участвующие в запуске иммунных реакций [17]. В нашем исследовании уровень моноцитов был ниже контрольных значений у детей с различными типами ВНД ($p < 0,001$). На поверхности иммунокомпетентных клеток экспрессируются $CD14^+$ молекулы к липолисахаридам (ЛПС). Этот показатель достоверно ниже в 1-ой и 2-ой группах ($p < 0,05$) и выше в 3-ей группе ($p < 0,01$). При помощи провоспалительных цитокинов – $IL-1\beta$ и $TNF-\alpha$ и хемокинов, усиливающих экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках и лейкоцитах, ЛПС оказывают и более прямое действие на начальные механизмы иммунного ответа, увеличивая эффективность презентации антигена Т-лимфоцитами и кооперативных взаимодействий Т – и В – лимфоцитов. Являясь поликлональным стимулятором для В – лимфоцитов, ЛПС в высоких концентрациях подавляют антигенспецифический иммунный ответ и повышают поликлональную активацию В – лимфоцитов [18]. В активации гуморального иммунного ответа играли роль $Th2$ – лимфоциты. Некоторую роль в дифференцировке $Th0$ – лимфоцитов на $Th1$ или $Th2$ играла доза антигена и время, прошедшее после инфицирования [16,20]. При туберкулезной инфекции антигеном выступали антигены МБТ. У сангвиников и холериков наличие $CD14^+$ -рецептора было ниже ($p < 0,05$), чем в контроле. Следовательно, активной стимуляции гуморального иммунного ответа у них не ожидалось. В то же время, у меланхоликов достоверно высокое содержание клеток, экспрессирующих этот рецептор, способствовало активации по $Th2$ пути иммунного ответа.

Известно, что при дифференцировке Т-клеток, на стадии пре-Т-лимфоцитов клетки несут мембранный маркер $CD38^+$, свойственный всем предшественникам, что свидетельствует об усиленном лимфопоэзе. Такое явление, по нашим данным, наблюдается у больных туберкулезом 3-ей группы с меланхолическим типом ВНД. Наличие $CD7^+$ антигена на поверхности

лимфоцитов при соблюдении некоторых условий провоцирует развитие в сторону В-лимфоцитов [17]. Регистрируемое нами снижение экспрессии CD7⁺ ($p < 0,01$) во всех группах и повышение относительного количества CD20⁺ лимфоцитов ($p < 0,05$) в 1-ой группе, возможно, обусловлено созданием условий для развития иммунного ответа по Th2 пути. Т.е., можно предположить, что уже при выходе из костного мозга у детей-сангвиников, больных туберкулезом, преобладающим оказывалось развитие В-системы иммунитета. Помимо этого, в нашем исследовании отмечалось увеличение антигена HLA – DR ($p < 0,05$) в 1-ой и 2-ой группах. Его экспрессируют клетки МНС-II класса, которые вместе с В-лимфоцитами могут быть антигенпрезентирующими [17], что соответствовало усиленному представлению антигена (МБТ) и/или повышению активности иммунной системы в 1-ой и 2-ой группах (у сангвиников и холериков). Ускоренное созревание Т-лимфоцитов в тимусе объяснялось повышенной потребностью в Т-лимфоцитах при туберкулезе, т.к. они участвовали в протективном иммунном ответе при этой инфекции. Все указанные события происходили под влиянием нейро–эндокринной регуляции [17,18]. Одним из компонентов которой является кортизол. Концентрация его в нашем исследовании была высокой во всех наблюдаемых группах ($p < 0,05$). При исследовании популяционного состава Т-лимфоцитов отмечалось повышение относительных показателей хелперно–индукторной субпопуляции CD4⁺ ($p < 0,001$). Вероятнее всего, это связано с активным представлением антигена на поверхности лимфоцитов и возможным нарушением дифференцировки Т-лимфоцитов в тимусе, о чем говорилось выше. При исследовании активности иммунной системы, регистрировалось увеличение только CD25⁺ ($p < 0,05$) в 1-ой и 3-ей группах, тогда как во 2-ой группе количество этих молекул на поверхности лимфоцитов было достоверно ниже, чем в контроле. Кроме всего прочего, отмечалось снижение экспрессии адгезионных молекул (ICAM-1) ($p < 0,001$) в 1-ой и 2-ой группах, и повышение их в 3-ей группе ($p < 0,005$). Нарушение процессов активации лимфоцитов, вероятнее всего, происходило в результате шеддинга

рецепторов для предохранения иммунной системы от гиперактивации и обеспечения адекватного иммунного ответа у детей с различными типами ВНД. У пациентов 1-ой и 3-ей групп отмечалось увеличение маркеров ранней и поздней активации. Во 2-ой группе нами зарегистрировано снижение маркеров ранней и поздней активации, Разнонаправленные реакции со стороны активационных молекул свидетельствовали о дисбалансе в регуляции иммунного ответа [16].

Рецептор $CD20^+$ экспрессируется на всех В-лимфоцитах (В1 и В2), а $CD23^+$ - только на зрелых В2-лимфоцитах [17]. Количество зрелых В2-клеток от количества всех В-лимфоцитов, циркулирующих в периферической крови в норме, в нашем исследовании составило 64%. У пациентов 1-ой группы их количество было 39,2%, что свидетельствовало о преобладании незрелых В-лимфоцитов. Во 2-ой группе выявлена тенденция к увеличению В-лимфоцитов, несущих $CD23^+$ рецептор (45,4%). В 3-ей группе уровень этих клеток приближался к нормальным значениям (63,1%) при снижении общего количества В-лимфоцитов. Повышение В1-лимфоцитов в периферическом русле способствовало улучшению репаративных процессов при наличии специфического воспаления у детей. Так, в 1-ой группе, имеющей распад легочной ткани в 80% случаев, репаративная способность привела к рубцеванию в 100% случаев. В 2-ой группе регистрировалась фаза распада и диссеминация в единичных случаях, инфильтративная форма туберкулеза половины обследованных, что требовало высокой репаративной активности. Тогда как в 3-ей группе преимущественно были малые формы, что не требовало активной репарации. Поэтому у подростков этой группы мы отмечали нормальные значениями В-лимфоцитов. Повышенная концентрация иммуноглобулинов IgA и IgM, IgE ($p < 0,05$) являлась косвенным признаком активации гуморального типа иммунного ответа. Кроме того, усиленная выработка IgA свидетельствовала о наличии очага хронической инфекции на слизистой дыхательной системы, которая в первую очередь повреждалась при туберкулезной инфекции.

При анализе фагоцитарной активности нейтрофилов, было обнаружено снижение относительного числа нейтрофильных гранулоцитов в 1-ой и 3-ей группах ($p \leq 0,01$). При этом отмечалась тенденция к нарушению метаболической активности нейтрофилов в изучаемых группах, определяемая по NST – тесту. Т.е., у пациентов снижение нейтрофилов и их метаболической активности приводит к снижению потенциала, ограничивающего воспалительный очаг. Помимо этого, имело место увеличение поглотительной способности фагоцитов во 2-ой и 3-ей группах ($p < 0,05$), что интерпретировалось нами как повышенная потребность к перевариванию продуктов распада. При этом крупномолекулярные иммунные комплексы, нами регистрировались в высоких концентрациях ($p < 0,001$), что свидетельствовало о нарушениях фагоцитоза, при помощи которого они должны элиминироваться из организма. Кроме того, увеличение среднемoleкулярных ЦИК связывают с наличием деструкции в легочной ткани, с интенсивностью высвобождения протеолитических ферментов [8].

Проведенное исследование позволило обсудить этапы иммунного ответа у детей в группах с различными типами ВНД.

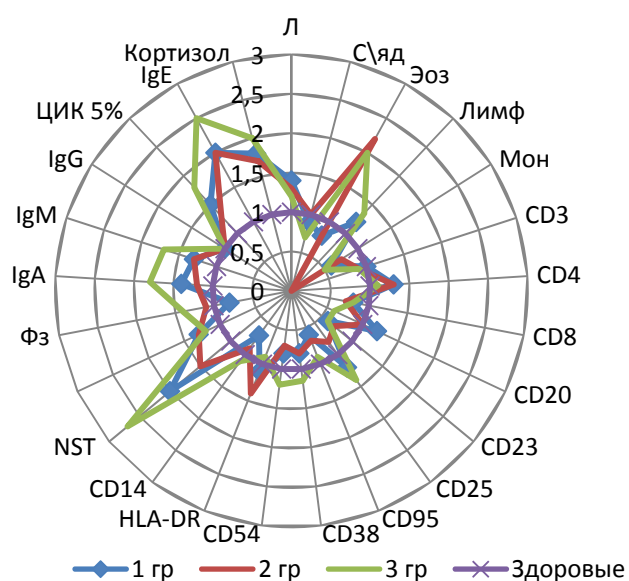


Рисунок 1- Состояние иммунного профиля у подростков с различными типами ВНД

Учитывая, что у пациентов с разным типом ВНД регистрировались особенности в появлениях туберкулезной инфекции, обусловленные отличным функционированием иммунной системы. У сангвиников мы выявляли инфильтративный туберкулез в фазе распада. Эта группа пациентов способна к кипучей активности и повышенной реактивности, не чувствуя утомляемости, они «изнашивают» свой организм, что приводит к распространенным процессам [10]. У холериков клинические проявления туберкулеза более разнообразны, но распад регистрировался редко. Мы предполагаем, что пациенты с холерическим темпераментом способны чувствовать «сбой» в организме и предъявлять жалобы, которые позволяют вовремя выявлять патологические состояния, в т.ч. туберкулез. Из-за неуравновешенности возможно формирование разнообразных форм туберкулезной инфекции. У меланхоликов нами диагностированы малые формы туберкулеза. Это было в виду раннего у них выявления при профосмотре, т.к. они склонны к частому обращению в лечебные учреждения по любому поводу. Эта особенность характера способствовала своевременной госпитализации.

У пациентов – сангвиников на 1 этапе внедрения МБТ при низком уровне моноцитов имела место низкая экспрессия $CD14^+$, которая не могла полностью обеспечить сдерживание инфекционного агента и, вероятно, способствовала распространению инфекции. Отсутствие стимула со стороны моноцитарно-макрофагального звена иммунного ответа приводило к нарушению регуляции со стороны Т-лимфоцитов, выражаемое в снижении предшественников Т-лимфоцитов ($CD7^+$). Как ограничивающий барьер у этих пациентов повышался уровень $CD4^+$ клеток, а также активационных маркеров ранней фазы. Увеличение синтеза HLA – DR клеток мы рассматривали как возможность усиления антигенпрезентации. При этом отмечались косвенные признаки незначительной активации гуморального звена иммунного ответа в виде повышения В-лимфоцитов (преимущественно за счет незрелых клеток) и гиперпродукции иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgE.

У пациентов с холерическим типом ВНД первый барьер функционировал

несколько интенсивнее, чем у пациентов 1-ой группы. Моноциты – макрофаги не только помогают МБТ выжить, являясь их «энергетической субстанцией», но способствуют гибели макрофага и инфицированию других клеток [3,11]. Эти клетки, являясь источниками провоспалительных цитокинов, запускающих иммунные реакции по клеточному типу, продуцировались достоверно выше ($p<0,05$) с усиленной экспрессией рецепторов к ЛПС ($p<0,05$). Моноциты, обладая антигенпредставляющей функцией, усиливают взаимодействие с Т-лимфоцитами [17]. Эту функцию у пациентов 2 группы усиливали HLA – DR клетки, синтез которых был достоверно выше ($p<0,005$). При этом маркеры ранней активации ($CD25^+$) отмечались ниже, а проапоптотические молекулы выше нормальных значений ($p<0,005$), что приводило к регуляции иммунной системы, направленной на удаление активационных рецепторов, запускающих патологические реакции. Наше предположение подтверждалось незначительной, по сравнению с 1-ой группой, активацией гуморального фагоцитарного звеньев.

Для пациентов – меланхоликов характерно на этапе первого внедрения МБТ снижение уровня моноцитов и нейтрофилов. Известно, что нейтрофильные гранулоциты являются хелперами для макрофагов, изменяя их не только фагоцитирующую, но и антигенпредставляющую и иммунорегуляторную функцию. Это эволюционно закрепляется и облегчает создание иммуногенной формы антигенного состава Мф, что способствует процессам процессинга и презентации [18]. Т.е., выявленная нами нейтропения приводила к снижению антигенпрезентирующей функции. При этом уровень HLA – DR лимфоцитов с подобной функцией также не отличался от контрольных показателей ($p>0,05$). Учитывая, что в группе меланхоликов преобладали малые формы, при которых не требовалось усиления антигенпредставляющей функции МБТ [14]. В результате низкой презентации нет повышения лимфоцитов и их субпопуляций. Нами зарегистрирован уровень $CD4^+$ на поверхности лимфоцитов, подобный таковому у здоровых детей ($p>0,05$). Со стороны активационных молекул отмечалось повышение ранней

($p < 0,001$) и поздней активации ($p < 0,005$) без усиления проапоптотических рецепторов, что приводило к стимуляции Th1-пути иммунного ответа, являющегося адекватным для туберкулезной инфекции. Повышение молекул к ЛПС ($CD14^+$), расценивалось нами как компенсаторная реакция, при помощи которой организм мог ограничить специфическое воспаление. Со стороны гуморального звена у пациентов этой группы отмечалось более высокое содержание иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgE. Этому соответствовало повышение среднемолекулярных иммунных комплексов.

В целом, у пациентов с различными типами ВНД имела место нейтропения, которая приводила к снижению фагоцитирующей функции макрофагов в отношении МБТ и, вероятно, способствовала размножению МБТ внутри клеток. У пациентов всех изучаемых групп отмечалось повышение Th2-пути иммунного ответа, которое приводило к снижению противотуберкулезной защиты и обуславливало патогенез туберкулезной инфекции. Различия заключались в разной степени презентации антигенов и стимуляции клеточного звена по Th1-пути, препятствуя или способствуя саногенезу организма.

Т.о., среди больных туберкулезом сангвиников было 6 из 17 (35,3%), холериков 8 из 17 (47%), меланхоликов 3 из 17 человек (17,7%). У сангвиников чаще выявляли инфильтративный туберкулез в фазе распада. Со стороны иммунной системы у них регистрировались дефект фагоцитарного звена и активация Th-2 пути. У холериков клинические проявления туберкулезной инфекции более разнообразны, но распад диагностировался редко. По иммунологическим данным в этой группе не было нарушений фагоцитарного звена, но отмечены признаки активации Th-1 пути иммунного ответа, ограничивающего воспаление. У меланхоликов имели место малые формы туберкулеза, развившиеся на фоне дисфункции фагоцитарного звена и активации Th-1 пути иммунного ответа.

Литература.

1. Авербах М.М., Литвинов В.И. Иммунология и иммуногенетика туберкулеза: состояние и перспективы развития исследований// Пробл. туб. - 1989. - № 2. - С.65-68.
2. Авербах М.М. Иммунология и иммунопатология туберкулеза Москва. – Медицина, 1976, - 311с.
3. Гергерт В.Я. Иммунология туберкулеза // Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы. – Москва, 2000. - С.18-21.
4. Дворщенко В. П. Тест личностных акцентуаций (Модифицированный вариант методики ПДО) /научн. ред. к. психол. н. Тулупь-ева Т.В. - СПб: Речь, 2002 - 111 с.
5. Довгалюк И.Ф., Ватутина В.В., Кузьмина С.Н., Короленок О.Л. Клиническая и иммуногенетическая характеристика детей с локальными и множественными формами первичного туберкулеза // Проблемы туберкулеза. – 1995. - №5. – С.24-27.
6. Езерский Р.Ф. Педиатрические аспекты скрыто протекающей туберкулезной инфекции // Педиатрия. – 1995. - №6. – С.79-82.
7. Келина Т.И. Роль нейроэндокринных взаимоотношений в формировании иммунной реактивности у часто и длительно болеющих детей // Педиатрия. – 1995. - №6. – С.
8. Лозовская М.Э., Король О.И., Шендерович Р.И., Якупова О.А. Выявление противотуберкулезных антител у детей и подростков на санаторном этапе лечения // Проблемы туберкулеза. – 1997. - № 4. – С.28-30.
9. Максимова Н.М. О гиперэргической чувствительности к туберкулину детей и подростков // Проблемы туберкулеза. – 1983. - № 9. – С.13-15.
10. Малкина-Пых И.Г. Психосоматика: Справочник практического психолога. – М.: Издательство Эксмо, 2005 – С.992
11. Маянский А.Н. Туберкулез (микробиологические и иммунопатогенетические аспекты // Иммунология. – 2001. - № 2. – С. 53-63.

12. Руководство по медицинской профилактике /Под ред.Р.Г.Оганова, Р.А.Хальфина-М.:ГЭОТАР-Медиа, 2007-464с.

13. Сиренко И.А., Марченко О. Ю. Иммунологическая реактивность у подростков в раннем периоде туберкулезной инфекции // Сборник «Актуальные вопросы профилактики и раннего выявления туберкулеза у подростков», 26-27 окт. 88г. – Москва, 1989. – С.68-72.

14. Сиренко И.А. Иммунологическая реактивность у подростков с различными проявлениями туберкулезной инфекции // Проблемы туберкулеза. – 2001. - №1. – С.38-41.

15. Скоромец А.А.,Скоромец А.П.,Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. 5-е изд. – СПб.: Политехника,2004.

16. Слабнов Ю.Д., Визель А.А., Черепнев Г.В., Фирсов О.В., Сабирова Л.А. Применение системного иммуномодулятора ксимеона при деструктивных формах туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза. – 2000. - №3. – С.28-31.

17. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. Том I–II. – СПб.: «Наука», 1999. – 230 с.

18. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. Том III–V. – СПб.: «Наука»,1999.– 390 с.

19. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. – Екатеринбург, 2002. – 258 с.

20. Abomoelak, Huygen K., Kremer L., Tumeer M., Loch C. Humoral and cellular immune responses in mice immunized with recombinant Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guerin producing a pertussis toxin/tetanus toxin hybrid protein. //Infect. Immun. – 1999, Vol. 67. – P. 5100-5105.

Для корреспонденции:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна

ГБОУ ВПО ТюмГМА «Минздравсоцразвития»

ассистент кафедры туберкулеза, д.м.н.

625023 г. Тюмень, ул. Одесская, 54

Моб.тел. – 8-912-924-97-10, Раб.тел. – 8 -345-2-430-432.

E-mail: tulkova2006@rambler.ru.

Тарасов Дмитрий Олегович

ГЛПУ ТО «Областная больница №9

врач – психиатр.

Тел. 8-34539 – 2-12-50.

626240 Тюменская область, Вагайский район, с. Вагай, ул.Зеленая, д.12.

E-mail: dimitri.tarasow@mail.ru