

к врачу) применения азитромицина или кларитромицина медленного высвобождения существенно улучшает исходы ВП: уменьшаются смертность, сроки разрешения легочной инфильтрации, число дней временной нетрудоспособности, продолжительность лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов, Р.С. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999—2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-1 и ПеГАС-2 / Р.С. Козлов, О.В. Сивая, К.В. Шпынев // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 33—47.
2. Синопальников, А.И. Внебольничные инфекции дыхательных путей: руководство для врачей / А.И. Синопальников, Р.С. Козлов. — М.: Премьер МТ; Наш Город, 2007. — 352 с.
3. Чучалин, А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Стречунский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 54—86.
4. Чучалин, А.Г. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: руководство для практикующих врачей / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, В.В. Архипов, С.Л. Бабак [и др.]; под общ. ред. А.Г. Чучалина. — М.: Литтерра, 2004. — 874 с. — (Серия. Рациональная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей, т. 5).
5. Чучалин, А.Г. Пульмонология / А.Г. Чучалин. — М.: Белая книга, 2003.
6. Яковлев, С.В. Анализ адекватности стартовых эмпирических режимов антибактериальной терапии при тяжелых нозокомиальных инфекциях (исследование АСЭТ) / С.В. Яковлев, В.Б. Белобородов, С.В. Сидоренко [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2006. — № 2. — С. 14—20.
7. Яковлев, В.П. Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей / В.П. Яковлев, С.В. Яковлев [и др.]; под общей ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. — М.: Литтерра, 2003. — 1008 с. — (Серия. Рациональная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей, т. 2).

© А.В. Мордык, М.А. Плеханова, Ю.И. Пацула, С.И. Жукупцева, И.А. Солдатова, О.С. Глинских, Е.А. Цыганкова, 2010

УДК 612.017.1:616-002.5-053.2/.7

ОЦЕНКА СПЕЦИФИЧЕСКОГО КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

АННА ВЛАДИМИРОВНА МОРДЫК, докт. мед. наук, доц. кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии
ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Росздрава»
[(3812)65-30-15; e-mail: amordik@mail.ru]

Реферат. С целью оценки специфического клеточного иммунитета было обследовано 111 детей и подростков, больных туберкулезом. По результатам специфических иммунологических реакций установлено, что независимо от возраста и генеза заболевания регистрировали выраженную пролиферацию лимфоцитов в модифицированной реакции бластной трансформации лимфоцитов при стимуляции туберкулином. Дополнительно после стимуляции лимфоцитов туберкулином определяли высокий уровень γ -интерферона преимущественно при туберкулезе первичного генеза. Установили, что определение сенсибилизации к туберкулину в реакции торможения миграции лейкоцитов косвенно может свидетельствовать о неблагоприятном течении туберкулезного процесса в связи с активацией гуморального звена иммунитета. Таким образом, результаты исследования специфического клеточного иммунитета являются дополнительным критерием в диагностике туберкулеза у детей и подростков, а также оценке прогноза течения данного заболевания.

Ключевые слова: дети, подростки, туберкулез, специфический иммунитет, диагностика.

EVALUATION OF A SPECIFIC CELLULAR IMMUNITY AMONG TB SICK CHILDREN AND TEENAGERS

A. V. MORDIK

Abstract. In order to assess specific cellular immunity were examined 111 of children and teenagers suffering from tuberculosis. The results of specific immunological reactions revealed that no matter what age and diseases genesis having expressed the proliferation in modified reaction of blast transformation of lymphocytes within tuberculin stimulation. Additionally, after tuberculin stimulation determined the high level of γ INF mainly with tuberculosis of primary genesis. It was found out that the definition of sensitization to tuberculin in the reaction braking migration leucocytes indirectly may indicate a disadvantaged course of tuberculosis process, in connection with the activation of the humoral link of immunity. Thus, the results of the study of a specific cellular immunity are an additional criterion for diagnosis of tuberculosis in children and adolescents, as well as the assessment of the current forecast of the disease.

Key words: children, teenagers, tuberculosis, specific immunity, diagnostics.

Введение. В современном обществе рост заболеваемости туберкулезом отмечается во всех возрастных группах, в том числе среди детей и подростков [1]. У детей сегодня все чаще встречаются генерализованные и распространенные формы заболевания,

одновременно часть авторов указывает на увеличение выявления детей с кальцинатами в легочной ткани и во внутригрудных лимфатических узлах и сложностях исключения активности туберкулезного процесса у последних [1]. Основным методом выявления туберкулеза

у детей и подростков по-прежнему остается туберкулинодиагностика, однако у подростков специфическое воспаление обнаруживается по реакции Манту лишь у каждого четвертого [9]. Применение в диагностике туберкулеза у детей современных иммунологических тестов в комплексе с уже имеющимися методами позволяет адекватно оценить активность туберкулезной инфекции [3].

Особую роль на течение и исход заболевания оказывает иммунная система. Многочисленными исследованиями установлено, что туберкулез у детей протекает на фоне различных нарушений иммунитета [2, 6, 8], в том числе клеточного [5, 7, 11]. В исследованиях С.Н. Ефремовой и др. [4] показано, что для большинства детей с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов характерны выраженные показатели специфического клеточного ответа в реакции бластной трансформации лимфоцитов на туберкулин. При вторичных формах туберкулезной инфекции имеет место увеличение уровня моноцитов, где, вероятно, происходят персистенция и размножение возбудителя, а также активация гуморального пути иммунного ответа, неблагоприятного в плане прогноза исходов заболевания [9].

Согласно современным данным одним из маркеров функционального состояния иммунокомпетентных клеток является цитокиновый спектр [7]. Среди Т-цитокинов важное значение имеет γ -интерферон, стимулирующий макрофаги, а также способствующий презентации антигена, что ведет к накоплению CD_4^+ -Т-лимфоцитов и/или цитотоксических Т-лимфоцитов [7]. Существуют противоречивые результаты исследований, касающихся определения уровня γ -интерферона при специфическом воспалении; одними авторами установлено, что при легких вариантах течения заболевания усиливается продукция γ -интерферона [12], другие исследователи указывают на снижение спонтанной выработки γ -интерферона у больных туберкулезом [10].

Таким образом, не вызывает сомнений ведущая роль клеточного звена иммунитета при формировании специфического ответа на туберкулезную инфекцию, однако четко не определено в каких случаях отмечается его активация, а в каких — угнетение, что определяет необходимость дальнейшего изучения иммунологических особенностей туберкулезной инфекции в зависимости от возраста пациентов и генеза туберкулезного процесса. Знание этих особенностей, несомненно, поможет персонализированной диагностике туберкулеза у детей.

Цель — оценка состояния специфического клеточного иммунитета у детей и подростков, больных туберкулезом.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе специализированной детской туберкулезной клинической больницы (СДТКБ). В исследование включены 111 детей в возрасте 1—17 лет, больных туберкулезом, до начала проведения противотуберкулезной терапии.

Распределение детей, включенных в исследование, по возрасту было следующим: 15 (13,5%) детей раннего возраста, 29 (26,2%) детей дошкольного возраста, 19 (17,1%) детей младшего школьного возраста, 17 (15,3%) детей препубертатного возраста и 31 (27,9%) подросток. Большая часть детей были дошкольного и пубертатного возраста (54,1%). Следует отметить,

что в этих возрастных группах были достоверные различия по половому признаку ($p < 0,05$); так, среди детей дошкольного возраста преобладали девочки (72,4%), а среди подростков — мальчики (58,0%), в других возрастных группах распределение по полу было равнозначным ($p > 0,05$).

Заболевание туберкулезом по результатам профилактических осмотров было выявлено у 74 (66,7%) пациентов, при этом основным методом выявления остается туберкулинодиагностика, на нее пришлось 63 (85,1%) случая, на флюорографию — 11 (14,9%) случаев. При обращении за медицинской помощью заболевание выявлено у 10 (9,0%) пациентов. 27 (24,3%) человек выявлены по контакту с больным туберкулезом и ранее наблюдались по IV группе диспансерного учета.

Уточненные данные эпидемиологического анамнеза свидетельствовали, что в контакте с больным туберкулезом было 64 (57,7%) ребенка, при этом тесный семейный контакт отмечен у 47 (73,4%) заболевших, непостоянный (бытовой) контакт — у 17 (26,6%) пациентов.

Всем пациентам проведено комплексное иммунологическое обследование, включавшее определение субпопуляций Т-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса (ИРИ), функциональной активности Т-лимфоцитов в реакции бластной трансформации (РБТЛ) при спонтанном синтезе и при стимуляции фитогемагглютинином (ФГА), фагоцитарной активности с латексом (ФАЛ), в НСТ-тесте, уровня иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM, IgE), количества циркулирующих иммунных комплексов по Хашковой (ЦИК). Специфический иммунный ответ оценивали модифицированной реакцией бластной трансформации лимфоцитов при стимуляции туберкулином (мРБТЛ с ППД-Л), дополнительно определяли γ -интерферон (γ INF с ППД-Л) в контрольных образцах крови и после индукции туберкулином в субоптимальных разведениях (патент РФ № 2315315, 20.01.2008 г.), реакцией торможения миграции лейкоцитов при стимуляции туберкулином (РТМЛ с ППД-Л).

Для анализа и оценки полученных данных были использованы методы описательной статистики. Проводили расчет среднего значения и стандартную ошибку среднего, дисперсионный анализ. Достоверность различий между группами определяли с помощью критерия Стьюдента и непараметрическими методами. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Biostat и Statistica 6 для персональных ЭВМ.

Результаты и их обсуждение. Распределение детей и подростков, включенных в исследование, по формам туберкулеза соответствовало современной структуре заболеваемости в этих возрастных группах. Основная доля случаев приходилась на первичные формы туберкулеза (79 — 71,2%): туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (58 — 73,4%) и первичный туберкулезный комплекс (21 — 26,6%). При этом чаще первичные формы туберкулеза регистрировались среди детей до 14 лет (89,9%). Вторичные формы туберкулеза диагностированы у 32 (28,8%) больных, при этом инфильтративный туберкулез легких — у 23 (71,9%) пациентов, очаговый туберкулез — у 2 (6,3%) больных, туберкулема — у 2 (6,3%) больных и экссудативный плеврит туберкулезной этиологии —

у 5 (15,5%) пациентов. В 5 (4,5%) случаях туберкулез органов дыхания сочетался с внелегочным. Деструкция легочной ткани выявлена у 9 (8,1%) пациентов, бактериовыделение с сохранением чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам — у 10 (9,0%) больных.

По результатам оценки эффективности вакцинации установили, что она оказалась малоэффективной у большинства заболевших детей (68 — 61,3%), неэффективной у 13 (11,7%) больных и эффективной у 28 (25,2%) детей и подростков. К моменту выявления туберкулеза 11 (35,5%) подростков были ревакцинованы в декретированном возрасте, из них у 8 проведена только первая ревакцинация БЦЖ, у 2 — первая и вторая ревакцинация БЦЖ. У всех подростков по результатам обследования ревакцинацию оценили как эффективную.

Данные анамнеза и результаты объективного обследования позволили установить у половины пациентов (47 — 42,3%) наличие факторов риска по развитию туберкулеза, среди факторов выделены как медицинские (наличие сопутствующей патологии) в 28 случаях, так и социальные (низкий социальный уровень семьи) в 28 случаях, при этом у 9 больных отметили их сочетание.

По данным туберкулинодиагностики (реакция Манту с 2 ТЕ ППД-Л) средний размер инфильтрата составил (13,0±0,4) мм. При этом у 36 (32,5%) детей отметили слабopоложительную реакцию (инфильтрат 5—9 мм), у 22 (19,8%) детей — средней интенсивности положительную реакцию (инфильтрат 10—14 мм), у 21 (18,9%) ребенка — выраженную положительную реакцию (инфильтрат 15—16 мм) и у 31 (27,9%) ребенка — гиперергическую реакцию. У одного ребенка с генерализованной туберкулезной инфекцией регистрировали отрицательную реакцию на туберкулин. В разных

возрастных группах туберкулиновая чувствительность была следующей: в раннем возрасте (14,3±1,3) мм; в дошкольном возрасте (12,9±0,8) мм; в младшем школьном возрасте (13,5±1,4) мм; в препубертатном (13,4±1,0) мм и пубертатном возрасте (12,0±0,8) мм и достоверно не различалась ($p=0,568$). Не установили зависимость выраженности ответа на реакцию Манту с 2 ТЕ ППД-Л от генеза туберкулеза, при первичных процессах реакция была (13,1±0,5) мм, а при вторичных — (12,7±0,8) мм ($p=0,716$).

При оценке ряда показателей иммунограммы (кроме РБТЛ с ФГА) достоверных различий в разных возрастных группах нами выявлено не было (табл. 1). Однако у всех детей и подростков, включенных в исследование, отмечались нарушения в иммунном статусе, в виде умеренной супрессии или активации Т-системы, усиления активности В-системы и нарушения в системе фагоцитов.

Индивидуальный анализ выявил, что у части детей отмечались иммунологические нарушения. Так, при оценке субпопуляционного состава лимфоцитов выявили снижение количества CD_4 в 10 (12,8%) случаях, CD_8 — в 4 (5,1%) случаях, CD_{16} — в 17 (23,6%) случаях, CD_{20} — в 19 (25,3%) случаях, HLA DR — в 13 (17,8%) случаях и ИРИ — в 11 (14,5%) случаях. Одновременно регистрировали и повышение данных показателей: CD_4 — в 1 (1,3%) случае, CD_8 — в 5 (6,4%) случаях, CD_{16} — в 11 (15,3%) случаях, CD_{20} — в 5 (6,7%) случаях, HLA DR — в 14 (19,2%) случаях. Оценивая параметры гуморального звена иммунитета, отметили его активацию у каждого 5-го ребенка в виде повышения уровня IgG в 22 (21,5%) случаях, IgA — в 24 (23,1%) случаях и IgM — в 16 (15,4%) случаях. Было отмечено и нарушение фагоцитарной функции лейкоцитов в виде снижения функциональной способности фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов в реакции ФАЛ в 11 (12,1%) случаях и в НСТ-тесте в 15 (16,7%) случаях, а

Таблица 1

Основные показатели иммунологического обследования больных туберкулезом детей и подростков

Показатели крови/ группы	1—3 года, $n=15$, $M\pm m$	4—6 лет, $n=29$, $M\pm m$	7—11 лет, $n=19$, $M\pm m$	12—14 лет, $n=17$, $M\pm m$	15—17 лет, $n=31$, $M\pm m$
CD_3 , %	64,5±2,0	65,4±2,6	67,1±2,1	64,3±1,8	65,0±1,6
CD_4 , %	40,8±1,3	40,1±2,0	41,1±1,9	39,5±2,5	38,8±1,6
CD_8 , %	29,4±1,9	26,5±1,8	30,3±2,3	29,3±1,4	26,4±1,3
CD_{16} , %	11,1±1,5	13,2±2,3	12±2,1	10,3±1,5	12,3±1,1
CD_{20} , %	11,2±1,7	12,5±1,3	12,7±1,9	12,5±2,0	11,2±0,8
HLA DR, %	15,9±2,9	20,3±2,2	20,2±2,7	20,4±2,7	15,5±1,3
ИРИ	1,4±0,1	1,6±0,1	1,4±0,1	1,4±0,1	1,6±0,1
РБТЛ спон, <i>имп/мин</i>	82,2±19,0	101,2±12,9	97,6±25,2	173,8±84,7	57,9±6,7
РБТЛ с ФГА, <i>имп/мин</i>	8617,1±1153,9 *	10521,0±1073,8*	16829,6±2163,7*	27223,3±3370,7*	23614,5±2333,1*
IgG, <i>г/л</i>	7,3±0,4	9,5±,4	10,8±0,4	11,8±0,4	12,0±0,6
IgA, <i>г/л</i>	0,6±0,1	1,1±0,1	1,6±0,2	1,8±0,2	2,1±0,2
IgM, <i>г/л</i>	1,2±0,1	1,3±0,1	1,4±0,2	1,4±0,2	1,6±0,2
IgE, <i>МЕ/мл</i>	336,5±180,6	240,3±81,7	110,2±28,7	214,6±91,1	244,0±134,5
ЦИК по Хашковой, <i>ед.</i>	103,3±10,0	114,0±17,1	78,5±13,5	81,9±16,8	95,0±14,1
РТМЛ спон, <i>ед.</i>	22,5±2,5	17,1±1,8	23,0±5,3	17,5±4,7	15,2±1,5
РТМЛ с ФГА, <i>ед.</i>	14,5±4,5	28,0±2,3	12,3±7,4	52,5±37,5	21,7±6,7
ФАЛ, %	70,7±4,4	64,5±3,4	69,8±2,7	71,1±3,1	73,2±2,4
НСТ спон, %	23,2±2,3	23,4±2,3	14,8±2,0	16,7±2,7	15,5±1,7
НСТ стим, %	60,0±6,8	57,0±3,9	53,6±5,7	44,6±6,0	45,7±4,2
Коэффициент прироста (НСТ-тест), <i>ед.</i>	2,9±0,4	3,3±0,5	4,3±0,6	3,8±1,0	3,5±0,4

Примечание: * $p=0,000$ между возрастными группами (дисперсионный анализ).

повышение активности нейтрофилов только в 3 (3,3%) и в 2 (2,2%) случаях соответственно.

У детей всех возрастных групп, больных туберкулезом, выявлялись нарушения функциональной активности иммунокомпетентных клеток в РБТЛ при спонтанном ответе и после стимуляции ФГА по уровню сывороточного IgE и по уровню ЦИК (см. табл. 1). При этом у детей дошкольного возраста отметили снижение уровня пролиферации лимфоцитов при спонтанном синтезе и после стимуляции ФГА в РБТЛ, у детей старше 7 лет достоверно более выраженную пролиферацию лимфоцитов при стимуляции ФГА в РБТЛ ($p=0,000$). Отметили значительное снижение пролиферации лимфоцитов при спонтанном синтезе в РБТЛ у детей старше 14 лет, но достоверно результаты данного теста во всех возрастных группах не различались ($p=0,177$). У всех пациентов, включенных в исследование, наблюдали повышение уровня IgE и ЦИК.

Благодаря избирательности иммунного ответа к вызвавшему его возбудителю в клинической практике используют различные специфические тесты. Нами на основании РБТЛ была разработана модифицированная реакция бластной трансформации лимфоцитов при стимуляции туберкулином (патент РФ № 2315315, 20.01.2008 г.), которая позволила повысить информативность данного иммунологического теста. При выполнении теста исключалась селективная потеря Т-лимфоцитов и других клеток крови. Дополнительно после стимуляции туберкулином определяли γ INF, оценивали функциональную активность лейкоцитов (хемотаксис) в РТМЛ.

Таблица 2

Индекс стимуляции в мРБТЛ с ППД-Л у больных туберкулезом детей и подростков

Группы наблюдения, лет	n	Индекс стимуляции в мРБТЛ с ППД-Л	
		M±m	Доверительный интервал
1—3	15	12,3±2,8	1,5—23,1
4—6	29	14,1±1,9	4—24,2
7—11	19	9,5±1,5	3—16
12—14	17	9,7±2,1	1,3—18,1
15—17	31	11,6±1,9	1,7—21,5

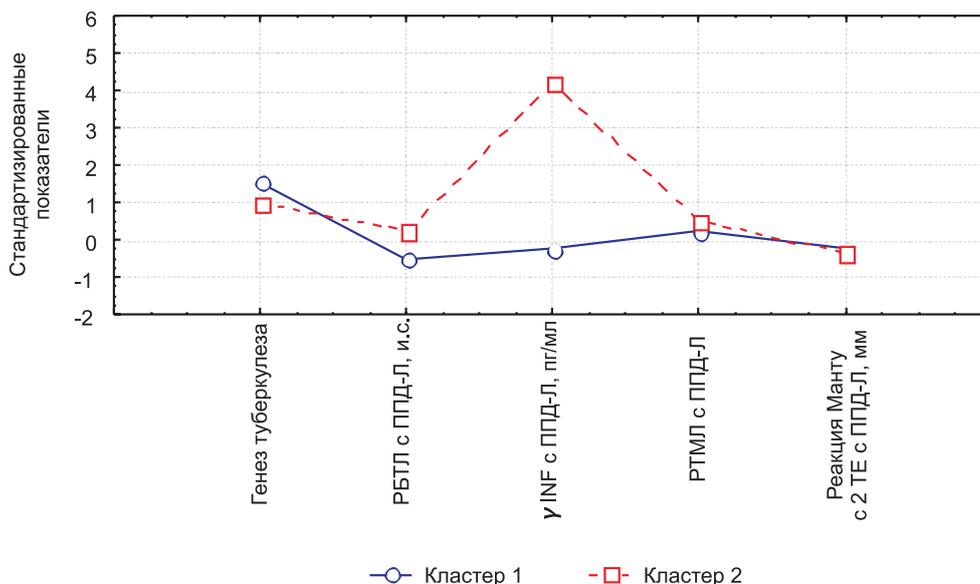
По результатам мРБТЛ с ППД-Л (табл. 2) установили средний уровень индекса стимуляции (и.с.), который составил $11,7\pm 0,9$. При этом у 10 (9,5%) детей пролиферация лимфоцитов была не выражена (и.с. $\leq 3,2$), у 95 (90,5%) детей — выражена (и.с. $> 3,2$). Из них у 37 (39,0%) обследованных уровень индекса стимуляции был более 12,0, что свидетельствовало о выраженной активации клеточного иммунитета. Оценивая результаты мРБТЛ с ППД-Л у детей в разных возрастных группах, нами были рассчитаны средние значения индекса стимуляции: для раннего возраста $12,3\pm 2,8$; для дошкольного возраста $14,1\pm 1,9$; для младшего школьного возраста $9,5\pm 1,5$; для препубертатного возраста $9,7\pm 2,1$ и пубертатного возраста $11,6\pm 1,9$. При этом достоверных различий по величине индекса стимуляции в разных возрастных группах выявлено не было ($p=0,439$). Не было также установлено зависимости уровня пролиферации лимфоцитов при стимуляции туберкулином от генеза туберкулеза. Так, при первичных процессах индекс стимуляции был $12,0\pm 1,1$, а при вторичных — $11,1\pm 1,8$ ($p=0,669$). Уста-

новили низкий уровень корреляционной зависимости между мРБТЛ с ППД-Л и реакцией Манту с 2 ТЕ ППД-Л у больных туберкулезом, коэффициент корреляции составил $r=0,23$, $p=0,021$.

Определяя γ INF у 42 пациентов после стимуляции клеток крови *in vitro* туберкулином, установили средний уровень показателя ($624,6\pm 205,2$) пг/мл. При первичных формах туберкулеза регистрировали более высокий уровень синтеза γ INF после стимуляции ППД-Л [$(846,0\pm 291,6)$ пг/мл], чем при вторичных [$(403,2\pm 291,6)$ пг/мл], но достоверных различий не установили ($p=0,288$). При этом выявили слабую обратную корреляцию между уровнем синтеза γ INF после стимуляции ППД-Л и генезом заболевания ($r=-0,17$, $p<0,05$), что подтверждает тенденцию более выраженного клеточного ответа при первичном генезе туберкулеза. Одновременно с этим установили умеренно выраженную прямую зависимость между мРБТЛ с ППД-Л и γ INF с ППД-Л ($r=0,58$, $p<0,05$) и слабую обратную зависимость между реакцией Манту с 2 ТЕ ППД-Л и γ INF с ППД-Л ($r=-0,08$, $p<0,05$). Учитывая отсутствие корреляции этого показателя с результатами других диагностических тестов, можно говорить об определении уровня γ INF после стимуляции туберкулином как о дополнительном специфическом тесте в диагностике туберкулеза.

Среди 40 детей, больных туберкулезом, проведена РТМЛ с ППД-Л. При этом у 29 (72,5%) обследованных детей были первичные формы туберкулеза, у остальных — вторичные. У 32 (80,0%) больных выявили сенсibilизацию лейкоцитов к туберкулину в РТМЛ, из них у 22 детей туберкулез был первичного генеза, у 10 детей — вторичные процессы. У 7 (17,5%) детей с первичными формами и у одного (2,5%) ребенка с вторичными формами туберкулеза получили отрицательный результат теста. Результаты РТМЛ с ППД-Л между группами с первичным и вторичным генезом заболевания достоверно не различались ($p=0,207$), при этом отсутствие сенсibilизации лейкоцитов к туберкулину чаще регистрировали при первичном процессе (у каждого 3-го ребенка), чем при вторичных процессах (у каждого 10-го ребенка). Определяя связь выраженности реакции в РТМЛ с результатами других тестов, установили слабую корреляцию с уровнем γ INF после стимуляции ППД-Л ($r=0,11$, $p<0,05$), слабую отрицательную корреляцию с выраженностью реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л ($r=-0,1$, $p<0,05$) и с величиной индекса стимуляции в мРБТЛ с ППД-Л ($r=-0,16$, $p<0,05$). На основании проведенного статистического анализа можно предполагать, что полученные положительные результаты РТМЛ с ППД-Л могут косвенно свидетельствовать о неблагоприятном течении туберкулезного процесса в связи с активацией гуморального звена иммунитета. Это также подтверждается и наличием прямой зависимости между РТМЛ с ППД-Л и генезом заболевания ($r=0,17$, $p<0,05$).

Проведенный кластерный анализ по результатам оценки специфического клеточного ответа позволил выделить 2 группы пациентов (рисунки). В первую группу попали пациенты с преимущественно вторичными формами туберкулеза, для которых был характерен умеренно выраженный ответ в специфических диагностических тестах. Во вторую группу попали дети с первичным генезом туберкулезного процесса, для которого было характерно наличие выраженной пролиферации лимфоцитов в мРБТЛ с ППД-Л и высокий синтез γ INF



Кластерный анализ по результатам специфических иммунологических исследований у больных первичными и вторичными формами туберкулеза

после индукции туберкулином, умеренно выраженные реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л и РТМЛ с ППД-Л.

Заключение. Таким образом, среди пациентов, включенных в исследование, отмечалось преобладание первичных форм туберкулеза у детей и вторичных форм туберкулеза у подростков. Для всех обследованных пациентов были характерны умеренно выраженные реакции при пробе Манту с 2 ТЕ, результаты туберкулинодиагностики не зависели от возраста и генеза заболевания. Основные показатели иммунологического обследования у детей и подростков, заболевших туберкулезом, также не давали достоверных отличий в разных возрастных группах при первичных и вторичных формах туберкулеза. Однако у части пациентов выявлялись активация гуморального пути иммунитета и угнетение его клеточного звена. При первоначальной оценке результатов специфических иммунологических тестов были отмечены высокий индекс стимуляции лимфоцитов в модифицированной РБТЛ с ППД-Л и уровень γ INF после стимуляции туберкулином у всех обследованных детей. Проведение кластерного анализа позволило выявить более высокую выраженность специфических тестов у детей с первичными формами заболевания. Более широкое использование специфических диагностических тестов в практике детской фтизиатрии позволит улучшить качество диагностики туберкулеза, может также служить для уточнения генеза заболевания и прогнозирования вариантов его течения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова, В.А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей в РФ / В.А. Аксенова // Туберкулез сегодня: материалы VIII Российского съезда фтизиатров. — М., 2007. — С. 210.
2. Ефремова, С.Н. Клиническая значимость иммунологических тестов в оценке активности туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей и эффективность лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Н. Ефремова. — СПб., 2007. — 21 с.
3. Ефремова, С.Н. Оценка уровня специфической сенсибилизации организма ребенка и других показателей иммуни-

тета у детей в период лечения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов / С.Н. Ефремова, И.Ф. Довгалюк, И.Я. Сахарова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 12. — С. 22—26.

4. Ефремова, С.Н. Показатели иммунного статуса при оценке активности специфического процесса у инфицированных микобактериями туберкулеза детей и больных туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов / С.Н. Ефремова, И.Ф. Довгалюк, И.Я. Сахарова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2009. — № 1. — С. 48—51.
5. Кноринг, Б.Е. Характер специфического иммунного ответа и продукция цитокинов мононуклеарами крови больных разными формами туберкулеза легких / Б.Е. Кноринг, И.С. Фрейдлин, А.С. Симбирцев [и др.] // Медицинская иммунология. — 2001. — Т. 3, № 1. — С. 61—68.
6. Кноринг, Б.Е. Клиническая иммунология / Б.Е. Кноринг; под ред. Ю.Н. Левашева, Ю.М. Репина // Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу. — СПб., 2006. — С. 115—136.
7. Тюлькова, Т.Е. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции / Т.Е. Тюлькова, Ю.П. Чугаев, Э.А. Кашуба // Проблемы туберкулеза. — 2002. — № 11. — С. 48—55.
8. Тюлькова, Т.Е. Клинико-иммунологическая характеристика детей групп риска по развитию локального туберкулеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Е. Тюлькова. — Тюмень, 2004. — 22 с.
9. Тюлькова, Т.Е. Изменения иммунной системы детей старшей возрастной группы при первичных и вторичных формах туберкулезной инфекции / Т.Е. Тюлькова, Ю.П. Чугаев, Э.А. Кашуба [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2009. — № 1. — С. 51—55.
10. Хасанова, Р.Р. Роль цитокинов в модуляции субпопуляционного состава лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких / Р.Р. Хасанова, О.В. Воронкова, О.И. Уразова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 3. — С. 31—35.
11. Хонкина, Н.А. Особенности иммунитета у больных с различными формами туберкулеза легких / Н.А. Хонкина, С.Д. Никонов, С.В. Шпилевский [и др.] // Проблемы туберкулеза. — 2000. — № 1. — С. 12—13.
12. Dlugovitzky, D. Influence of disease severity on nitrite and cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from patients with pulmonary tuberculosis (TB) / D. Dlugovitzky [et al.] // Clin. Exp. Immunol. — 2000. — Vol. 122 (3). — P. 343—349.