УДК 616.24: 616.24-002.5-036.3

Роль частых орви в развитии заболевания туберкулезом у детей с латентной туберкулезной инфекцией

Позднякова А. С.

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Одной из причин, приводящих к развитию туберкулеза у детей, является ослабление общей резистентности организма ребенка к туберкулезной инфекции под влиянием интеркуррентных заболеваний. Изучена роль частых острых респираторных инфекций (ОРВИ) в развитии активного туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией. Установлено, что инфицированные микобактериями туберкулеза дети с частыми ОРВИ в анамнезе имеют количественный дисбаланс регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов и низкий уровень интерферона-γ (ИНФ-γ). При развитии активного туберкулеза эти иммунные нарушения усугубляются, что и лежит в основе иммунопатогенеза туберкулеза в сочетании с частыми ОРВИ у детей.

Ключевые слова: туберкулез, дети, латентная туберкулезная инфекция, иммунитет, туберкулиновая реакция.

Введение. В XXI в. туберкулез остается одним из самых распространенных и опасных инфекционных заболеваний. Считается, что микобактериями туберкулеза (МБТ) инфицировано около 2/3 населения планеты, однако у большинства людей заболевание не развивается [1, 2]. Туберкулезу подвержены дети, не вакцинированные вакциной БЦЖ, проживающие в условиях тесного контакта с пациентами с туберкулезом и с ослабленной иммунной системой. В этих условиях микобактерии туберкулеза беспрепятственно преодолевают защитные барьеры организма, размножаются и вызывают активно текущее заболевание. Заболевание развивается не у всех инфицированных микобактериями туберкулеза детей, так как они обладают значительной степенью резистентности, о чем свидетельствует высокая инфицированность микобактериями туберкулеза и не высокая заболеваемость детей. Состояние общей сопротивляемости организма ребенка к туберкулезной инфекции во многом определяется иммунным статусом, а исход тубер кулезного процесса в значительной мере зависит от состояния механизмов системной и местной иммунной защиты [3]. Одной из причин, приводящих к развитию локального туберкулеза у детей, является ослабление общей резистентности организма ребенка под влиянием специфических и неспецифических факторов. К неспецифическим медицинским факторам заболевания туберкулезом относится сопутствующая патология: хронические заболевания бронхолегочной системы, мочевыводящих путей, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, психоневрологическая патология, частые ОРВИ в анамнезе. Многие авторы считают, что дети с сочетанной патологией подвержены наибольшему риску заболевания туберкулезом и отмечают, что 80 % больных туберкулезом детей имеют сопутствующие заболевания [1, 3]. Сочетание инфицирования микобактериями туберкулеза (латентная туберкулезная инфекция — ЛТИ) у детей с заболеваниями бронхолегочной системы характеризуется снижением неспецифической резистентности респираторного тракта, что является фактором риска, способствующим развитию заболевания туберкулезом [4, 6]. Интерфероны являются важными медиаторами иммунного ответа, активно стимулирующими фагоцитоз, которому отводится ведущее место в противотуберкулезной защите. Они повышают активность естественных киллеров и системы естественной цитотоксичности, усиливая тем самым функциональную активность клеток неспецифической резистентности. Иммунные дисфункции, сопровождающие различные патологические состояния ребенка, в ряде случаев оказываются основным звеном патогенеза туберкулеза [5].

Выявление общей педиатрической службой наиболее угрожаемых групп риска медицинского характера по заболеванию туберкулезом, обследование и индивидуальная тактика ведения их педиатрами и детскими фтизиатрами — одна из приоритетных сторон деятельности детской фтизиатрии,

Репозиторий БГМУ

что обусловливает значительно меньшую заболеваемость туберкулезом детей, чем взрослых [1]. Наиболее часто у детей, особенно в осенне-зимний период, регистрируются частые ОРВИ. Этих детей, имеющих 5 и более эпизодов ОРВИ в году, принято относить в «группу часто болеющий детей» (ЧБД) [5, 7]. Для туберкулеза, как и для ОРВИ, характерна осенне-зимняя сезонность. Сообразно с этим, представляется актуальным изучение роли наиболее часто встречаемого фактора риска медицинского характера — ОРВИ в развитии туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией.

Цель работы — изучение роли частых ОРВИ в развитии туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией.

Материалы и методы. Объектом исследований явились 115 детей: 53 пациента с туберкулезом органов дыхания и 62 ребенка с латентной туберкулезной инфекцией из очагов туберкулезной инфекции без клинико-рентгенологических признаков туберкулеза. Для анализа влияния частых ОРВИ (5 и более эпизодов ОРВИ в году) на развитие туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией и их иммунологическую реактивность каждая из двух групп детей подразделялась на две подгруппы в зависимости от наличия частых ОРВИ или их отсутствия в анамнезе детей. Все дети состояли на диспансерном учете в УЗ «Минский областной противотуберкулезный диспансер». Пациентам, которые были включены в клиническую часть исследования, обследование и химиотерапия проводилась в соответствии с клиническим руководством по лечению туберкулеза. На амбулаторном этапе работа проводилась в соответствии с Клиническим руководством по организации и проведению противотуберкулезных мероприятий в амбулаторно-поликлинических организациях здравоохранения. В период обследования дети с латентной туберкулезной инфекцией находились в Старборисовской санаторной школе-интернате. Проведена оценка иммунологических показателей у 34 пациентов с туберкулезом и у 29 детей с латентной туберкулезной инфекцией и частыми ОРВИ в анамнезе. Контрольную группу составили 19 пациентов с туберкулезом и 21 ребенок с латентной туберкулезной инфекцией без частых ОРВИ в анамнезе. Иммунологические исследования проводили путем определения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови методом проточной цитометрии, учитывали результаты на аппарате FACScan («Becton Dickinson») в компьютерной программе CellQestPro. Проводили определение концентрации основного в противотуберкулезной защите цитокина — ИНФ-γ.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0. Данные представлены в виде средней, ошибки средней арифметической; статистически значимые отличия определялись с помощью параметрического критерия t-Стьюдента. Критический уровень значимости был принят $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Среди 53 заболевших туберкулезом детей 64,2 % (34 ребенка) составляли дети с частыми ОРВИ в анамнезе и 35,8 % (19 детей) — пациенты без частых ОРВИ в анамнезе (рисунок 1).

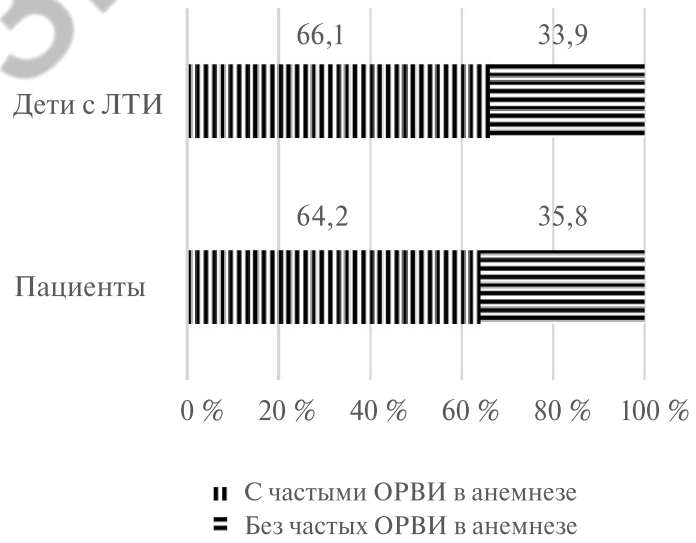

Рисунок 1 — Доля детей с ЛТИ и пациентов с туберкулезом органов дыхания с наличием или отсутствием частых ОРВИ в анамнезе

Репозиторий БГМУ

Из 62 детей с латентной туберкулезной инфекцией частые ОРВИ в анамнезе имел 41 ребенок (66,1 %) и у 21 ребенка (33,9 %) в анамнезе частых ОРВИ не отмечалось. По регистрации или отсутствию частых ОРВИ в анамнезе сравниваемые группы детей достоверно не различались. Возрастно-половой состав детей в изучаемых группах также значимо не отличался: все дети были в возрасте от 7 до 14 лет; среди заболевших туберкулезом детей мальчиков было 52,8 %, девочек — 47,2 %, среди детей с латентной туберкулезной инфекцией — 58,4 и 41,6 % соответственно. У всех детей с латентной туберкулезной инфекцией имел место эпидемиологический фактор риска заболевания туберкулезом — установленный контакт с пациентом с туберкулезом, у заболевших туберкулезом детей туберкулезный контакт был установлен у 32 (61,0 %).

Противотуберкулезная вакцинация проводилась всем детям с ЛТИ и заболевшим туберкулезом, за исключением двух пациентов: одному по причине отказа родителей от вакцинации БЦЖ, а другому — по медицинским показаниям. Полноценный местный ответ на вакцинацию БЦЖ (рубчик 5 мм и более) имели только 12 (22,0 %) детей с активным туберкулезом и 21 (34,1 %) ребенок с латентной туберкулезной инфекцией.

Латентная туберкулезная инфекция (инфицированность МБТ) была установлена у детей при постановке туберкулиновой пробы Манту с 2 ТЕ. Признаков туберкулезной интоксикации и локального туберкулезного процесса, по данным клинико-рентгенологического обследования, у детей с латентной туберкулезной инфекцией установлено не было. Гиперергическая реакция на туберкулин всегда указывает на выраженную степень специфической сенсибилизации организма ребенка, которая отмечается при активной туберкулезной инфекции. Значимых различий по частоте регистрации гиперергического ответа на туберкулин среди заболевших туберкулезом детей (45,2 %) и среди проживающих в туберкулезном очаге с ЛТИ (27,4 %) не отмечалось. Однако достоверно чаще гиперергическая туберкулиновая реакция регистрировалась у заболевших детей с частыми ОРВИ в анамнезе — 19 (55,9 %), нежели у пациентов без частых ОРВИ — 5 (26,3 %) ($p < 0,01$) (рисунок 2).

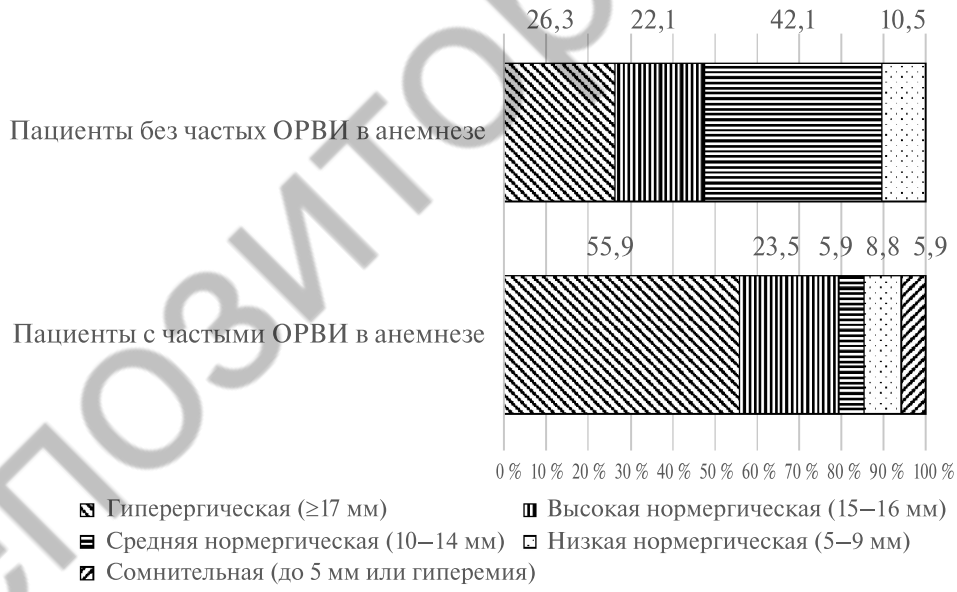

Рисунок 2 — Степень выраженности туберкулиновой реакции у пациентов с частыми или без частых ОРВИ в анамнезе

Нормергический выраженный туберкулиновый ответ (15–16 мм) более часто регистрировался у пациентов с сочетанием туберкулеза и ОРВИ — 8 (23,5 %), против 4 пациентов (21,9 %) без ОРВИ. Туберкулиновая реакция размером 10–14 мм и с низким нормергическим ответом (5–9 мм) достоверно чаще отмечалась у пациентов без частых ОРВИ в анамнезе.

Такая же тенденция более частого проявления гиперергической реакции на туберкулин, как и у заболевших туберкулезом детей с частыми ОРВИ, была отмечена у детей с ЛТИ на фоне частых ОРВИ — 14 (34,2 %), против 3 (14,3 %) детей без частых ОРВИ ($p < 0,01$) (рисунок 3).

Репозиторий БГМУ

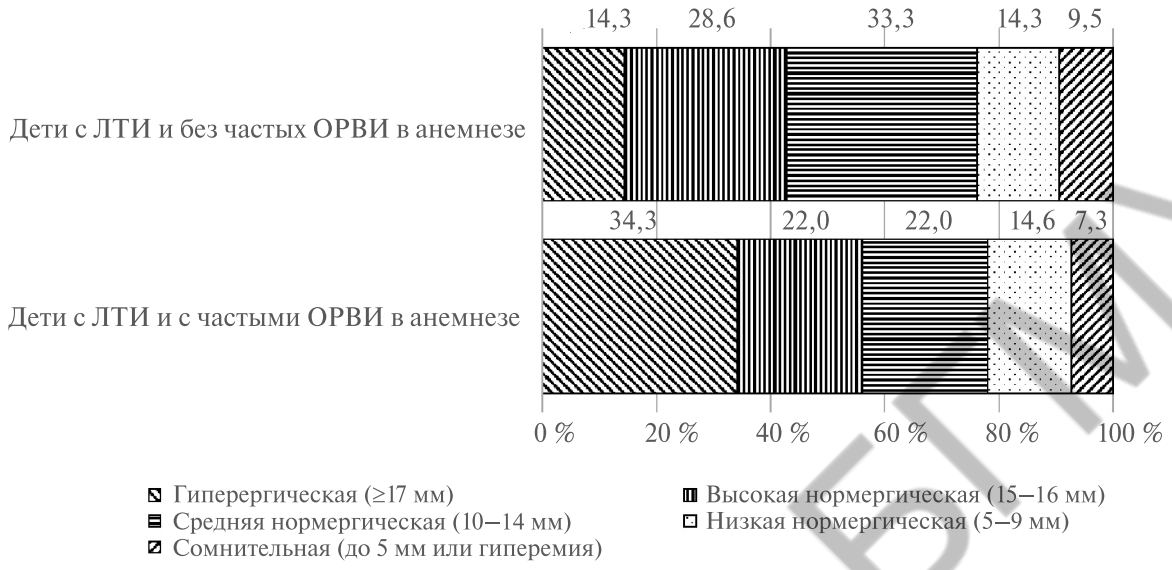

Рисунок 3 — Степень выраженности туберкулиновой реакции у детей с латентной туберкулезной инфекцией и частыми или без частых ОРВИ в анамнезе

Такая же тенденция более частого проявления гиперергической реакции на туберкулин, как и у заболевших туберкулезом детей с частыми ОРВИ, была отмечена у детей с ЛТИ на фоне частых ОРВИ — 14 (34,2 %), против 3 (14,3 %) детей без частых ОРВИ ($p < 0,01$) (рисунок 3). По другим проявлениям выраженности реакции на туберкулиновую пробу Манту группы обследуемых детей с ЛТИ достоверно не отличались.

В обеих группах наблюдения среди сопутствующей патологии детей преобладали частые ОРВИ, которые регистрировались у них 5 и более раз в год. Клинически ОРВИ проявлялась ринофарингитом достоверно чаще у заболевших туберкулезом детей — у 28 (82,3 %) и у детей с латентной туберкулезной инфекцией — у 16 (76,1 %). Фаринготрахеит сопровождал развитие активного туберкулеза у 4 детей (11,7 %) и сочетался с латентной туберкулезной инфекцией у 3 детей (14,2 %). В 2 случаях ОРВИ в каждой исследуемой группе детей проявлялась вирусной ангиной.

Результаты иммунологических исследований, представленные в таблице 1, отражают преобладание более выраженных изменений в клеточном иммунитете у детей с частыми ОРВИ при развитии заболевания туберкулезом, чем в период их инфицирования микобактериями туберкулеза.

Таблица 1 — Иммунологические показатели сыворотки крови заболевших туберкулезом детей и с латентной туберкулезной инфекцией

Показатель	Дети с активным туберкулезом — 53 пациента		p	Дети с латентной туберкулезной инфекцией — 50		p	Здоровые дети — 42
	С частыми ОРВИ — 31	Без частых ОРВИ — 22		С частыми ОРВИ — 29	Без частых ОРВИ — 21		
CD3+, %	30,1 ± 3,1	37,4 ± 2,1	$p < 0,05$	34,7 ± 2,1	49,7 ± 3,6	$p < 0,05$	59,6 ± 0,7
CD4+, %	27,6 ± 2,4	32,4 ± 1,1	$p < 0,05$	24,5 ± 2,4	42,8 ± 2,3	$p < 0,05$	43,9 ± 0,6
CD8+, %	22,7 ± 2,1	23,2 ± 2,9	$p < 0,05$	24,3 ± 1,5	27,2 ± 2,3	$p < 0,05$	43,9 ± 0,6
CD4+/CD8+	1,12 ± 0,1	1,14 ± 0,1	$p < 0,01$	1,2 ± 0,1	1,34 ± 0,1	$p < 0,05$	1,48 ± 0,05
ИФН-γ	46,4±12,8	79,5 ± 54,7	$p < 0,05$	58,7 ± 12,7	101,1 ± 61,6	$p < 0,05$	106,6 ± 21,6

Показатели иммунного статуса инфицированных МБТ детей характеризовались снижением общего количества Т-лимфоцитов (CD3+) в 57,1 % случаев, а CD4+ клеток в 34,2 % случаев. При развитии заболевания туберкулезом у детей отмечалось более выраженное снижение Т-лимфоцитов (CD4+), с более низким этим показателем у заболевших туберкулезом на фоне частых ОРВИ ($p < 0,05$). Это определяло снижение значения соотношения иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+/CD8+) с достоверной разницей у пациентов, сочетающих туберкулез и ОРВИ ($p < 0,01$). Анализ показателей иммунограмм установил, что инфицированные МБТ дети с частыми

Репозиторий БГМУ

ОРВИ имели более выраженное снижение количества общих Т-лимфоцитов (СД3+) — 34,7 ± 2,1 % и CD4+ клеток — 24,5 ± 2,4 % в сравнении с детьми без частых ОРВИ в анамнезе: СД3 — 49,7 ± 3,6 %, CD4 — 42,8 ± 2,3 %.

Индивидуальная концентрация ИФН-γ колебалась от 20 до 76 пг/мл у детей с латентной туберкулезной инфекцией и частыми ОРВИ, среднегрупповое значение показателя составило 58,7±12,7пг/мл, что достоверно ниже детей без ОРВИ — 101,1±61,6 пг/мл ($p < 0,05$). У 42 % детей ИФН-γ определялся в следовых концентрациях. Низкие или даже следовые уровни ИФН-γ свидетельствуют об угнетении клеточного иммунитета у инфицированных МБТ детей, поскольку известно, что ИФН-γ является основным медиатором клеточного иммунитета, синтезируется Т-лимфоцитами 1-го типа и играет важную роль в качестве макрофаг-активирующего фактора. Достаточный уровень ИФН-γ предопределяет и более благоприятный исход латентной туберкулезной инфекции и заболевания туберкулезом.

Продукция ИФН-γ в периферической крови заболевших туберкулезом детей имела высокую вариабельность значений. Среднее его значение составило 63,8 пг/мл у заболевших туберкулезом детей и имело выраженную тенденцию к снижению у пациентов с частыми ОРВИ в анамнезе — 46,4 ± 12,8 пг/мл в сравнении с пациентами без ОРВИ — 79,5 ± 54,7 пг/мл ($p < 0,05$). Уровень его менее 20 пг/мл (порог чувствительности) был установлен в 31,0 % случаев. ИФН-γ является основным медиатором клеточного иммунитета и играет важную роль в качестве макрофаг-активирующего фактора. Изучение иммунного статуса у заболевших туберкулезом детей позволило установить количественный дисбаланс регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов. В группе детей с активным туберкулезом наблюдалось снижение количества общих Т-лимфоцитов (СД3+) и СД4+ клеток, особенно у детей с частыми ОРВИ, среднегрупповое значение их составляло 31,3 ± 3,2 и 27,6 ± 2,4 соответственно. Соотношение иммунорегуляторных субпопуляций СД4/СД8 было 1,02 ± 0,1, снижение имели 39,3 % детей с туберкулезом.

Заключение. Проведенные исследования позволили установить, что нарушения иммунного статуса у детей с латентной туберкулезной инфекцией и частыми ОРВИ в анамнезе указывают на иммунную недостаточность с преобладанием нарушений в звеньях, ответственных за противотуберкулезную защиту. Напряженность иммунных противотуберкулезных механизмов у детей, сочетающих инфицирование микобактериями и частые ОРВИ, отражают низкие и даже следовые уровни ИФН-γ.

На основании изложенного выше можно сделать следующие выводы:

1. Частые ОРВИ у детей с латентной туберкулезной инфекцией инициируют развитие вторичного иммунодефицита, который может способствовать развитию заболевания туберкулезом.

2. Выявленные иммунные нарушения у детей с латентной туберкулезной инфекцией и частыми ОРВИ усугубляются при развитии активного туберкулеза, что, несомненно, лежит в основе иммунопатогенеза туберкулеза.

3. Определение характера изменений иммунитета при инфицировании микобактериями туберкулеза у детей с частыми ОРВИ позволит разработать адекватные методы коррекции этих нарушений для предупреждения развития заболевания туберкулезом.

Литература

1. Аксенова, В. А. Очаг туберкулезной инфекции и его значение в развитии туберкулеза у детей / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, С. М. Кавтарашвили // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 4. — С. 84.

2. Эпидемиология туберкулеза и противотуберкулезная служба Беларуси / Г. Л. Гуревич [и др.] // Современные направления развития респираторной медицины и фтизиатрии: сб. науч. тр. Первого съезда фтизиатров и пульмонологов Республики Беларусь, Минск, 17–18 мая 2018 г. — Минск, 2018. — С. 77–84.

3. Лысов, А. В. Иммунитет и иммунокоррекция при туберкулезе / А. В. Лысов, А. В. Мордык, А. В. Плеханова. — Омск: Ом. гос. мед. акад., 2007. — 92 с. — Библиогр.: с. 89–91.

4. WHO, Global tuberculosis report, 2015. — WHO Mdea Centre, 2015. — Vol. 126.

5. Всемирная организация здравоохранения. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. — Женева, 2015.

6. Суркова, Л. К. Латентный туберкулез: особенности патогенеза, диагностики и лечебной тактики / Л. К. Суркова // Медицинская панорама. — 2014. — № 9. — С. 7–12.

Репозиторий БГМУ

7. Беляева, Л. М. Иммуностимуляторы микробного происхождения в комплексном лечении часто болеющих детей / Л. М. Беляева // Мед. новости. — 2005. — № 6. — С. 83–86.

Role of frequent acute respiratory viral infections in the development of tuberculosis in children with latent tuberculosis infection

Pozdnyakova A. S.

State Educational Institution «The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education», Minsk, Republic of Belarus

One of the reasons leading to the development of tuberculosis in children is the weakening of the general resistance to tuberculosis infection under the influence of intercurrent diseases. The role of frequent acute respiratory viral infections in the development of active tuberculosis in children with latent tuberculosis infection has been studied. It was found that children infected with mycobacterium tuberculosis and with a history of frequent acute respiratory viral infections have a quantitative imbalance of regulatory subpopulations of T-lymphocytes and a low level of INF-y. These immune disorders are aggravated in case of active tuberculosis development, which underlies the immunopathogenesis of tuberculosis in combination with frequent acute respiratory viral infections in children.

Keywords: tuberculosis, children, latent tuberculosis infection, immunity, tuberculin reaction.

Поступила 19.11.2020

ий БГМУ