

УДК 616-002.5-053.2:312.6(470)

Е.Ю. Зоркальцева

ГЕМОГРАММА И ПОКАЗАТЕЛИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЕТЕЙ

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей (Иркутск)

В статье рассмотрены показатели периферической крови, содержание противотуберкулезных антител (ПТАТ), показатель иммуноцитоприлипания (ПИЦП) у 111 детей больных туберкулезом, получающих противотуберкулезную терапию. Установлено, что лейкоцитопения при первичных формах туберкулеза чаще связана со специфической интоксикацией, что подтверждается содержанием ПТАТ и повышением ПИЦП. Результаты обследования детей – жителей Иркутской области – отличаются от таковых у жителей европейского региона. Динамика исследуемых лабораторных показателей помогает оценить эффективность лечения. Предложено использовать гематологические показатели, содержание ПТАТ, ПИЦП для диагностики туберкулеза, уточнения его активности, определения тактики лечения.

Ключевые слова: туберкулез у детей, лейкоциты, иммунитет при туберкулезе

HEMATOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN CHILDREN WITH TUBERCULOSIS

E.Yu. Zorkaltseva

Irkutsk State Institute of Physicians' Training, Irkutsk

The article presents consideration of parameters of peripheral blood, antituberculous antibodies content, immunocytadherence parameter in 111 children with tuberculosis undergoing antituberculous therapy. It has been established that leukocytopenia at primary forms of tuberculosis is more often connected with spe-

cific intoxication, which is proved by antituberculous antibodies content and increasing of immunocytoadherence parameter. The results of examination of children living in Irkutsk region differ from those of European region. Dynamics of examined laboratory parameters helps to assess the efficacy of treatment. It is suggested to use hematological parameters, antituberculous antibodies content and immunocytoadherence parameter for diagnostics of tuberculosis, specification of its activity and defining therapeutic approach.

Key words: tuberculosis in children, leukocytes, immunity at tuberculosis

Заболееваемость туберкулезом детей в Иркутской области имела тенденцию к снижению с 33,3 на 100 000 детского населения в 2001 г. до 21,1 на 100 000 детского населения в 2003 г. В то же время нельзя утверждать, что снижение заболеваемости истинное, поскольку встречаются осложненные, генерализованные формы, т.е. имеет место несвоевременное выявление туберкулеза. Сложность диагностики туберкулеза у детей, в том числе малых форм, требует подбора информативных и доступных недорогих методов исследования [1, 2]. Для определения объема, длительности лечения больных и оценки эффективности проводимой терапии требуются объективные лабораторные критерии.

Целью нашего исследования было определение клинической информативности гематологических и иммунологических показателей у больных туберкулезом детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 111 больных туберкулезом детей, находящихся на стационарном лечении в областной детской туберкулезной больнице г. Иркутска в возрасте от 1 до 14 лет.

Клиническая структура была следующая: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов — 84 ребенка, первичный туберкулезный комплекс — 14 детей, диссеминированный туберкулез легких — 6, инфильтративный туберкулез легких — 2. С очаговым, кавернозным туберкулезом легких, туберкулезом глаз, периферических лимфатических узлов, костей и суставов было по 1 ребенку. Сочетанные локализации (легочные и внелегочные) были у 9 детей (8,2%), осложненное течение (бронхолегочное поражение, плеврит) — у 22 детей (20%).

44 ребенка в возрасте 5—14 лет имели туберкулезный процесс в фазе инфильтрации (I группа), 39 человек — в фазе уплотнения, рассасывания, кальцинации (II группа). 28 детей до 4 лет включительно представляли собой отдельную группу (III), у всех туберкулезный процесс был в фазе инфильтрации.

Общий анализ крови детям проводился ежемесячно. Показатель иммуноцитоприлипания (ПИЦП) был определен у 99 детей [8], содержание противотуберкулезных антител (ПТАТ) методом ИФА — у 102 детей. ПИЦП и ПТАТ определяли в начале курса лечения, затем каждые 2 месяца. Содержание общего белка и белковых фракций оценивали у 71 ребенка.

Статистическая обработка материала проводилась путем определения критерия достоверности Стьюдента, а также *T*-критерия Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Протеинограмма у обследованных детей всех групп характеризовалась следующим образом: общее количество белка составило $73,6 \pm 0,44$ г/л, в том числе альбумины — $38,0 \pm 0,72$ г/л, глобулины- α -1 — $2,44 \pm 0,08$ г/л, α -2 — $5,27 \pm 0,08$ г/л, β — $6,7 \pm 0,16$ г/л, γ — $9,9 \pm 0,20$ г/л. Изменений со стороны исследованных белковых показателей сыворотки крови в зависимости от фазы процесса мы не выявили, поэтому привели обобщенные данные. Только у 2 детей с туберкулезным менингитом, осложнившим течение легочного туберкулеза, была более выраженная диспротеинемия за счет снижения альбуминовой фракции и увеличения α -1- и α -2-глобулиновой. Все показатели гемограммы и протеинограммы у обследованных детей отклонялись от средних величин менее, чем $\pm 3\sigma$.

Проанализировав усредненные показатели периферической крови у детей 3-х групп мы обнаружили тенденцию к снижению количества лейкоцитов с $(4,5 \pm 0,14) \times 10^9$ до $(3,8 \pm 0,16) \times 10^9$ на 2 месяце лечения у детей в возрасте от 5 до 14 лет ($P < 0,05$). Показатели снижались за счет нейтрофильной популяции (с $53,7 \pm 2,0\%$ до $44,0 \pm 2,6\%$). Количество лимфоцитов в динамике увеличивалось у детей I группы, что является критерием эффективности проводимой терапии. Среди детей II группы такого явления не наблюдалось. Среднее количество палочкоядерных нейтрофилов составило — $1,4 \pm 0,44\%$, моноцитов — $5,9 \pm 0,08\%$, эозинофилов — $4,5 \pm 0,4\%$, различия на протяжении всего курса лечения были крайне незначительными.

Однако, очевидно, что подсчет средних величин не позволяет увидеть индивидуальные колебания показателей. У 54 (48,6%) детей в начале лечения или через 2—4 месяца специфической терапии было выявлено снижение общего количества лейкоцитов преимущественно за счет сегментоядерных нейтрофилов. У 13 детей, наряду со снижением лейкоцитов, снижалось содержание гемоглобина и эритроцитов относительно исходного уровня.

Эти изменения носили, как правило, обратимый характер. Показатели красной крови пришли к норме у всех детей. У 22 (19,8%) человек лейкоцитопения сохранялась к моменту выписки. Наблюдение за такими детьми в динамике, в случае их поступления в стационар для противорецидивного лечения, показало, что лабораторные показатели у них нормализовались.

Все дети, имевшие указанные гематологические эффекты, получали противотуберкулезные препараты, выпущенные предприятием «Фармсинтез» г. Иркутска. 4 детей к моменту развития лейкоцитопении получали 4 антибактериальных пре-

парата (АБП), 34 – 3 АБП, 15 – 2 АБП, 1 – 1 АБП. Чаще у этих детей встречались комбинации: изониазид + рифампицин + этамбутол, изониазид + рифампицин + пиразинамид, изониазид + пиразинамид + этамбутол. По данным литературы, частота побочных реакций у больных туберкулезом прямо пропорциональна количеству принимаемых противотуберкулезных препаратов [7]. Мы не выявили зависимости лейкоцитопении и анемии от интенсивности проводимой химиотерапии.

В таблице 1 представлена частота лейкоцитопении в зависимости от фазы туберкулезного процесса. Видно, что количество лейкоцитов нормализовалось почти у всех больных туберкулезом детей младшего возраста, в отличие от детей более старшей возрастной группы.

Согласно определению критерия Вилкоксона (*T*), у детей I группы типичными были сдвиги в сторону снижения лейкоцитов через 2 месяца лечения ($P < 0,01$). Нельзя утверждать, однако, что у большинства детей показатели приходили к норме к окончанию основного курса лечения ($P > 0,05$). У детей II группы через 2 месяца лечения количество лейкоцитов снижалось, как правило ($P < 0,01$), и нормализовалось к выписке ($P < 0,05$). У детей III группы снижения лейкоцитов, как типичного явления отмечено не было, но к концу лечения количество лейкоцитов повышалось ($P < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что причиной лейкоцитопении у большинства больных туберкулезом детей является специфическая интоксикация, а не побочное действие противотуберкулезных препаратов. Снижение количества лейкоцитов расценивается как лейкомоидная реакция гипопластического типа, связанная с нарушением реактивности кроветворной системы в результате поражения миелоидной ткани туберкулезом. Подтверждением может служить результат пункции костного мозга, при которой выявляются элементы специфического воспаления [6].

Отсутствие благоприятной динамики у больных с инфильтративными процессами на момент выписки свидетельствует о сохраняющейся активности туберкулеза. Указание на более длительное сохранение активности туберкулеза при первичных формах у детей, подтверждаемое высокочувствительным показателем активности – содержанием

α -1-протеиназного ингибитора в сыворотке крови, имеется в литературе [9]. У детей в возрасте до 4 лет особенности реактивности связаны, вероятно, с сохраняющимся эффектом вакцинации БЦЖ.

Логичным представлялось оценить показатели гемограммы как критерия эффективности лечения у детей в зависимости от рентгенологической динамики процесса в легких.

Рентгенологическую динамику туберкулеза к выписке мы оценили в балах: 3 бала – процесс в фазе кальцинации, рентгенологической динамики не ожидали, 2 бала – полное рассасывание, 1 балл – динамика по типу частичного рассасывания и уплотнения, фиброзирования, 0 баллов – нет динамики, – 1 балл – отрицательная динамика, присоединение других локализаций туберкулеза, – 2 бала – больной умер (1 ребенок).

Из таблицы 2 видно, что больше детей с благоприятной динамикой имели нормальное содержание лейкоцитов в крови. Туберкулезный процесс у детей с замедленной динамикой или кальцинатами сопровождался лейкоцитопенией. У 7 из 8 детей с кальцинатами во внутригрудных лимфатических узлах и в легких без динамики на фоне лечения сохранялась активность туберкулеза, что подтверждалось наличием ПТАТ, повышением ПИЦП.

Полученные нами данные отличаются значительно от результатов лабораторного обследования детей Московской области. Авторы [5, 10] отмечают умеренное повышение количества лейкоцитов у 42,8 % больных, палочкоядерный сдвиг у 50 %, что не наблюдалось ни у одного обследованного нами ребенка.

Как критерии, служащие для диагностики и оценки эффективности лечения, мы рассматривали ПИЦП и содержание ПТАТ.

Мы не выявили достоверных различий в уровне ПИЦП у детей в разные фазы туберкулезного процесса, что согласуется с полученными нами ранее данными [3].

Повышение ПИЦП наблюдается при первичном инфицировании и является отражением «свежего» туберкулезного процесса. ПИЦП у детей с внутригрудным туберкулезом в фазе инфильтрации составил $11,47 \pm 0,75$ %, в фазе рассасывания, уплотнения, кальцинации – $11,55 \pm 0,65$ %. У детей в возрасте до 4 лет давность инфицирования

Таблица 1
Содержание лейкоцитов в периферической крови у детей на разных фазах туберкулезного процесса*

| Количество лейкоцитов | Фаза инфильтрации | | Фаза рассасывания, уплотнения, кальцинации | | Фаза инфильтрации, дети ≤ 4 лет | | Всего | |
|----------------------------|-------------------|--------------|--|--------------|---------------------------------|--------------|------------|--------------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Снижено | 20/5** | 45,5 | 20/3 | 51,3 | 14 | 50,0 | 54 | 48,6 |
| В пределах нормы | 24 | 54,5 | 19 | 48,7 | 14 | 50,0 | 57 | 51,4 |
| Остается снижено к выписке | 12 | 27,3 | 8 | 20,5 | 2 | 7,1 | 22 | 19,8 |
| Всего | 44 | 100,0 | 39 | 100,0 | 28 | 100,0 | 111 | 100,0 |

Примечание: * – различия статистически недостоверны; ** – снижено количество эритроцитов и гемоглобина.

была невелика, заболевание в этом возрасте, как правило, совпадает по срокам с «виражом» туберкулиновых проб, поэтому ПИЦП у них составил $12,83 \pm 0,6 \%$ ($P > 0,05$).

Содержание ПТАТ методом ИФА при поступлении у детей с разными фазами внутригрудного туберкулеза представлено в таблице 3. У 9 (27 %) детей с инфильтративными процессами ПТАТ были в высоком титре. Среди детей, выявленных с туберкулезом в фазе рассасывания, уплотнения, кальцинации, ПТАТ содержались в невысоком титре у 10 (83,3 %) из 12 больных.

Когда мы сравнили интенсивность специфического антителообразования у детей с лейкоцитопенией и с нормальным содержанием лейкоцитов, выявились значительные различия. У 23 (69,7 %) из 33 детей I + III групп с лейкоцитопенией обнаруживались ПТАТ. В то же время из 30 детей I + III групп с нормальным количеством лейкоцитов ПТАТ выявлены были только у 10 (33,3 %), различия статистически достоверны ($P < 0,05$).

Полученные данные еще раз подтверждают тот факт, что лейкоцитопения нередко сопровождается активный туберкулезный процесс и может служить, в комплексе с другими лабораторными данными, индикатором активности туберкулеза.

Динамику специфических показателей иммунитета удалось проследить не у всех детей. Мы отметили снижение антителообразования или отсутствие антител у 46 (76,7 %) из 60 детей. ПИЦП снижался у 57,8 % детей, а у 34 % обследованных было отмечено даже незначительное увеличение показателя. У 19 детей снижались оба показателя.

Снижение уровня ПТАТ и ПИЦП, как правило, отражало положительную рентгенологическую динамику. У половины детей с ухудшением рентгенологической картины, с присоединением внегочных локализаций туберкулеза сохранялось антителообразование, сохранялся на прежних цифрах или повышался ПИЦП. Также почти у всех детей с крупными или множественными кальцинатами ПТАТ определялись в процессе лечения, не снижались или повышались ПИЦП.

Информативность определения ПТАТ методом ИФА у детей меньше, чем у подростков и взрослых с вторичными формами туберкулеза, что связывают с локализацией процесса преимущественно во внутригрудных лимфатических узлах и с меньшей заинтересованностью легочной ткани [4]. В то же время, исследование ряда лабораторных и рентгенологических методов в комплексе позволяет диагностировать туберкулез и оценивать эффективность проводимой терапии.

ВЫВОДЫ

1. Лейкоцитопения при туберкулезе у детей чаще связана с активностью туберкулезного процесса. Сохраняющийся пониженный уровень лейкоцитов в периферической крови указывает на сохраняющуюся туберкулезную интоксикацию.

2. Информативность определения ПТАТ методом ИФА составляет у детей 52,3 %. Содержание ПТАТ у детей с лейкоцитопенией выше (69,7 %), чем у детей с нормальным содержанием лейкоцитов (33,3 %).

Таблица 2
Содержание лейкоцитов в периферической крови в зависимости от динамики туберкулезного процесса*

| Динамика (баллы) | Количество лейкоцитов снижено | | | | Количество лейкоцитов в пределах нормы | | | |
|------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|-------------------|--|---------------------------|--------------------------------------|-------------------|
| | Фаза инфильтрации, дети 4 лет (n / %) | Фаза инфильтрации (n / %) | Фаза уплотнения, кальцинации (n / %) | Всего (n / %) | Фаза инфильтрации, дети 4 лет (n / %) | Фаза инфильтрации (n / %) | Фаза уплотнения, кальцинации (n / %) | Всего (n / %) |
| 0,-1,-2 | 2 / 14,3 | 1 / 5,0 | – | 3 / 5,6 | – | – | 1 / 5,25 | 1 / 1,75 |
| 1 | 7 / 50,0 | 12 / 60,0 | 12 / 60,0 | 31 / 57,4 | 11 / 78,5 | 14 / 58,3 | 9 / 47,4 | 34 / 59,6 |
| 2 | 5 / 35,7 | 6 / 30,0 | 1 / 5 | 12 / 22,2 | 3 / 21,5 | 7 / 29,2 | 6 / 31,6 | 16 / 28,1 |
| 3 | – | – | 6 / 30,0 | 6 / 11,1 | – | – | 2 / 10,5 | 2 / 3,5 |
| Нет сведений | – | 1 / 5,0 | 1 / 5,0 | 2 / 3,74 | – | 3 / 12,5 | 1 / 5,25 | 4 / 7,05 |
| Всего | 14 / 100,0 | 20 / 100,0 | 20 / 100,0 | 54 / 100,0 | 14 / 100,0 | 24 / 100,0 | 19 / 100,0 | 57 / 100,0 |

Примечание: * – различия статистически недостоверны.

Таблица 3
Содержание ПТАТ при туберкулезе у детей при поступлении в стационар

| Группы детей | ПТАТ отсутствуют | | ПТАТ сомнительны | | ПТАТ выявлены | | Всего | |
|--|------------------|------|------------------|------|---------------|------|-------|-------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Фаза инфильтрации I + III группы | 22 | 35,0 | 8 | 12,7 | 33 | 52,3 | 63 | 100,0 |
| Фаза рассасывания, уплотнения, кальцинации II группа | 23 | 59,0 | 4 | 10,2 | 12 | 30,8 | 39 | 100,0 |

3. ПИЦП не может служить для диагностики туберкулеза, так как не зависит от активности туберкулеза.

4. Определение общеклинических гематологических показателей, содержания ПТАТ методом ИФА, ПИЦП в комплексе позволяет уточнить степень активности туберкулеза у детей, выработать рациональную тактику лечения, оценить эффективность проводимой химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей, как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России / В.А. Аксенова // Проблемы туберкулеза. — 2002. — №1. — С. 6–9.

2. Губкина М.Ф. Ценность ИФА в диагностике и дифференциальной диагностике абациллярного туберкулеза у детей старшего возраста и подростков / М.Ф. Губкина, Е.С. Овсянкина, А.В. Баенский // Проблемы туберкулеза. — 2002. — № 12. — С. 16–18.

3. Диагностика скрытой активности первичного внутригрудного туберкулеза в фазе кальцификации у детей / Л.А. Митинская и др. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2004. — № 1. — С. 16–20.

4. Поблинкова Е.Ю. Определение ПИЦП и ПТАТ у детей с локальными формами туберкулеза / Е.Ю. Поблинкова, Е.В. Фролова // Эффективность противотуберкулезных мероприятий и про-

блемы пульмонологии в современных эпидемиологических условиях: М-лы. — Иркутск, 2003. — С. 161–162.

5. Поблинкова Е.Ю. Показатели специфического и неспецифического иммунитета у детей с различным течением туберкулеза / Е.Ю. Поблинкова, О.И. Никитина // Состояние эпидемиологии туберкулеза в приграничных территориях Монголии и России: М-лы. — СухэБатор, 2003. — С. 49–50.

6. Принципы диагностики начальных и мало-выраженных проявлений туберкулезной инфекции у детей / Ю.Э. Овчинникова, Л.А. Иванова, И.Ф. Довгалоук, О.Т. Титаренко // Проблемы туберкулеза. — 2002. — № 1. — С. 17–21.

7. Туберкулез: руководство по внутренним болезням / Под ред. А.Г. Хоменко. — М., 1996. — 512 с.

8. Фенотипы и уровень ОФ белков в сыворотке крови у детей с локальными формами внутригрудного туберкулеза / Г.О. Каминская и др. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2004. — № 7. — С. 35–39.

9. Характеристика эндогенной интоксикации у больных туберкулезом подростков / М.В. Павлова, Л.А. Иванова, О.Т. Титаренко, М.Е. Дьякова // Проблемы туберкулеза. — 2002. — № 9. — С. 22–25.

10. Частота, характер и диагностика побочных реакций у больных туберкулезом легких при химиотерапии основными препаратами / В.Ю. Мишин, И.А. Васильева, В.Т. Макиева и др. // Проблемы туберкулеза. — 2003. — № 7. — С. 24–29.