

УДК 616.24 – 002.5 : 614.23/25

Иммунодиагностика туберкулёза у медицинских работников с повышенным риском инфицирования

С.В. Федорович, Н.Л. Арсентьева, А.Г. Маркова, И.Л. Дойлидо

ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены», Минск, Беларусь

Immunodiagnosis of a tuberculosis at medical workers with heightened hazard of a becoming infected

S.V. Fedorovich, N.L. Arsentjeva, A.G. Markova, I.L. Dojlido

Republican scientific-practical centre of hygiene, Minsk, Belarus

Аннотация

Показано значение уровней гамма-интерферона и специфических противотуберкулёзных антител А, М, G в скрининг-диагностике туберкулёза у медицинских работников с повышенным риском инфицирования. Выявлена частая встречаемость повышенных уровней гамма-интерферона и специфических противотуберкулёзных антител А, М, G у медицинских работников патологоанатомической службы и судебно-медицинской экспертизы. Полученные результаты указывают на зависимость уровней специфических антител и гамма-интерферона от стажа и профессии медицинских работников.

Ключевые слова

Туберкулёз, иммунодиагностика, специфические антитела, цитокины

Summary

It is shown significance of gamma-interferon and specific antituberculosis A, M, G – antibodies' levels in the screening of tuberculosis among medical workers with the high risk of micobacteria's contamination. It stated often presence of gamma-interferon and specific antituberculosis A, M, G – antibodies' high levels in the workers of pathologoanatomical services and forensic pathology. The obtained results indicated the dependence of specific antibodies and gamma-interferon levels from the length of service and occupation of medical workers.

Key words

Tuberculosis, immunodiagnostic, specific antibodies, cytokines

Больные туберкулезом занимают второе место по распространенности в контингенте медицинских работников, находящихся на учете в Республиканском профпатологическом центре г. Минска. Среди них преобладают женщины (71%), по профессии чаще встречаются медсестры (39,3%) и врачи (32,1%). По стажу преобладают медицинские работники двух групп: более 25 лет (32,14%) и 10-14 лет стажа во вредных условиях (25% наблюдаемых лиц) [1].

Методы серодиагностики, основанные на определении антител к антигенам [2, 3], в том числе микобактерий, отличаются большим разнообразием, и в настоящее время нашли широ-

кое применение для скрининговых исследований благодаря относительно невысокой стоимости, скорости, высокой чувствительности и специфичности среди инфицированных людей (40-85% и 67-100%, соответственно) [4]. Определение противотуберкулёзных специфических антител (ПТАТ) методом твердофазного ИФА в силу своей простоты может быть с успехом применено для скрининга, оценки эпидемиологической обстановки, выявления групп риска. Хотя сам по себе факт превышения порогового уровня АТ не свидетельствует о заболевании, он является весомым поводом для прохождения углубленного обследования с привлечени-

ем других методов и данных клиники [5]. Тем не менее, в последние годы обоснованность диагностики туберкулеза, опирающейся на определение ПТАТ в периферической крови, дискутируется. Туберкулезная инфекция может сопровождаться низкими уровнями ПТАТ, которые при активизации заболевания могут возрастать, опережая появление клинических признаков. При развитии туберкулеза вследствие формирования лабильных типов иммунодефицита уровни ПТАТ могут оказаться ниже, чем у здоровых людей. С улучшением состояния или в ходе лечения иммунодефицит преодолевается, и уровни АТ снова возрастают. После излечения высокие концентрации специфических IgG в крови могут сохраняться долгие годы [6, 7, 8].

Однако зачастую показатели гуморального иммунного ответа при туберкулезе снижены, и это приводит к тому, что вирулентные типы микобактерий, вызывающие туберкулез у человека, перекрестно реагируют с набором антигенов непатогенных микобактерий и возбудителей других болезней. С другой стороны, антимикобактериальная и гормональная терапия оказывают супрессирующее влияние на продукцию антител при туберкулезе. Именно этот фактор является основным при выявлении маркеров гуморального иммунитета у больных туберкулезом (происходит снижение уровня антител), и процент позитивных результатов в ИФА оказывается сравнительно невысоким. Высокий уровень продукции γ -IFN стимулирует Т-клеточную активацию, характеризуя клеточный иммунитет при туберкулезной инвазии. Наиболее подходящими полипептидами, играющими роль микобактериальных антигенов в гамма-интерфероновом анализе, являются белки, высокоспецифичные для вирулентных штаммов возбудителей туберкулеза, и одновременно отсутствующие в вакцинных штаммах BCG. Высокий уровень Т-клеточного ответа на видоспецифичные антигены коррелирует с протективным иммунитетом при туберкулезе и с риском развития активной формы туберкулеза [9, 10].

Как известно, IFN γ и IL-10 – это основные оппозитные медиаторы хронического иммунного воспаления, каким является туберкулез, по уровню содержания которых можно судить о превалировании механизмов Th1 или Th2 иммунных реакций и степени выраженности местного воспаления. Уровень IFN- γ среди здорового контингента не превышает предельные значения (> 300 пг/мл IFN- γ), соответствующие группе риска или больных туберкулезом. Эти

данные свидетельствуют о специфичности метода. Значения для IFN- $\gamma > 300$ пг/мл рассматриваются как позитивные. Чувствительность IFN- γ теста составляет 83-94% для лиц с культурально подтвержденным туберкулезом [9].

Цель работы состоит в выявлении путём иммунологического скрининга групп риска развития туберкулезной инфекции у медицинских работников, находящихся в интенсивном контакте с инфекционным фактором.

Материал и методы исследований

Нами было проведено клиническое обследование 82 медицинских работников (33 работника государственной судебно-медицинской экспертизы (СМЭ), 28 сотрудников патологоанатомического бюро, 21 медицинский работник вне контакта с туберкулезной инфекцией (группа сравнения)). В качестве группы контроля были избраны 50 здоровых лиц.

Проводимое обследование включало определение в сыворотке крови уровней ИЛ-8, гамма-интерферона, общего IgE и противотуберкулезных антител А, М, G методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты исследования

В первую группу обследуемых нами лиц вошли 33 работника СМЭ г. Минска, в том числе: 18 мужчин (54,5%) и 15 женщин (45,5%). Они относились к следующим профессиям: 15 врачей-экспертов (среди них 14 мужчин и одна женщина), 8 санитаров (4 женщины и 4 мужчины), 8 медрегистраторов, 2 лаборанта. Средний возраст составил $35,3 \pm 2,27$ лет, средний стаж работы по специальности – $6,74 \pm 1,17$ лет. Согласно данным анамнеза, у лиц обследуемой группы имели место следующие заболевания: 16 – патология верхних дыхательных путей, 5 – заболевания сердечно-сосудистой системы, и, соответственно, по 2 – сахарный диабет, язвенная болезнь желудка, вирусный гепатит, заболевания мочеполовой сферы, прочая патология желудочно-кишечного тракта. Туберкулез перенес 1 человек. Аллергические реакции (в виде дерматозов) отмечались у 3 лиц (у 2-х – лекарственная, 1 –пищевая аллергия).

Нами проанализировано изменение уровней ПТАТ в зависимости от профессии и стажа работы в условиях повышенного контакта с туберкулезной инфекцией. Обнаружено превышение среднегрупповых показателей ПТАТ у 47,1% лиц. Среднегрупповой уровень ПТАТ составил $0,58 \pm 0,19$ ед.опт.пл., что превысило как

показатели нормы, так и данные группы сравнения (рис. 1). Максимальные уровни ПТАТ отмечались у врачей СМЭ (0,58 ед.опт.пл.), а также при стаже до 5 лет и свыше 20 лет (0,55 и 0,56 ед.опт.пл., соответственно).

Показатели гамма-интерферона превысили уровень 300 пг/мл у 23,6% лиц, в среднем по группе составив $518,5 \pm 34,1$ пг/мл. Уровень интерлейкина-8 был в пределах нормы: $37,1 \pm 7,9$ пг/мл. Максимальные уровни ПТАТ отмечались у врачей СМЭ (0,58 ед.опт.пл.), а также при стаже до 5 лет и свыше 20 лет (0,55 и 0,56 ед.опт.пл., соответственно).

Максимальные уровни гамма-интерферона отмечались у врачей СМЭ (518,5 пг/мл), а также при стаже 10-15 лет (1016,0 пг/мл).

Вторую группу обследуемых лиц составили 28 сотрудников патологоанатомического бюро г. Минска, в том числе: 18 женщин (64,3 %) и 10 мужчин (35,7 %). Распределение по профессиям было следующим: 12 врачей-патологоанатомов; 11 санитаров, 5 фельдшеров – лаборантов. Средний возраст составил $43,8 \pm 1,99$ лет, средний стаж работы по специальности – $16,2 \pm 3,17$ года. Согласно данным анамнеза, у медицинских работников обследуемой группы имели место следующие заболевания: 16 – патология верхних дыхательных путей, 5 – вирусный гепатит А, В (в том числе 1 врач – гепатит В профессиональной этиологии), 5 – дерматологическая патология (псориаз, нейродермит, контактный дерматит, экзема), 4 – заболевания сердечно-сосудистой системы, по одному – сахарный диабет и язвенная болезнь желудка, 3 – прочая патология желудочно-кишечного тракта

(гастрит, холецистит). Туберкулёз перенесли 4 человека, из них 1 – внелегочная форма (туберкулёз кожных покровов в области лица). Аллергические реакции (преимущественно в виде дерматозов) отмечались у 11 лиц – (8 – лекарственная, 2 – пищевая аллергия, 2 – бытовая, 1 – холодовая). Подробный сбор анамнеза в плане уточнения этиологии лекарственной аллергии обнаружил, что наиболее частыми её причинами у работников патологоанатомической службы являются дезинфицирующие средства (формалин, хлорсодержащие препараты), а также уксусная и соляная кислоты, реже отмечалась повышенная чувствительность к анестетикам (новокаин и другие препараты), в единичных случаях обнаружена аллергия на антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, ксилол, латекс.

Путём проведения частотного анализа нами было установлено, что уровни противотуберкулёзных антител оказались повышенными у 26,3% лиц. Среднегрупповой уровень ПТАТ составил $0,47 \pm 0,19$ ед.опт.пл, что было несколько выше, чем у лиц группы сравнения, но не выходило за пределы нормы. Показатели гамма-интерферона превысили 300 пг/мл у 42,1% лиц, в среднем по группе составляя $272,5 \pm 21,3$ пг/мл (рис. 2). Уровень интерлейкина-8 находился в пределах нормы: $37,4 \pm 5,9$ пг/мл. Произведена дифференциальная оценка уровней ПТАТ и гамма-интерферона в зависимости от стажа и профессии обследуемых лиц. Обнаружено, что максимальные уровни ПТАТ отмечались у среднего медицинского персонала (0,913 ед.опт.пл.); а также при стаже 10-15 лет (0,67 ед.опт.пл.).

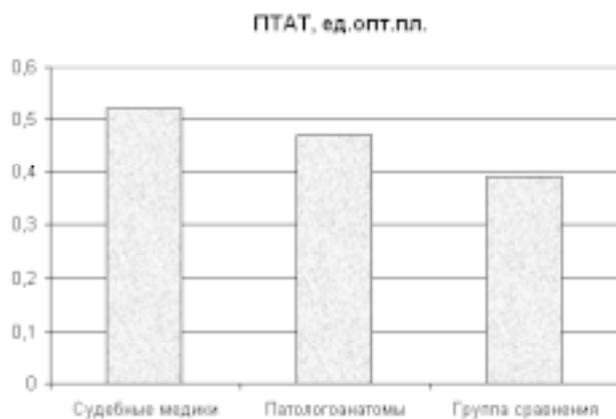


Рис. 1. Уровни противотуберкулёзных антител у медицинских работников СМЭ и патологоанатомического бюро

Максимальные уровни гамма-интерферона отмечались у врачей (435,2 пг/мл), а также при стаже до 5 лет (409,4 пг/мл) и 10-15 лет (374,2 пг/мл).

Поскольку мы выявили у ряда обследуемых лиц отягощённый аллергологический анамнез, а также наличие профессионального контакта с потенциальными аллергенами (дезинфицирующие средства), нами дополнительно проведено исследование уровней общего иммуноглобулина Е, которое обнаружило, что средний уровень Ig E у сотрудников СМЭ составил $305,4 \pm 64,05$ нг/мл, у работников патологоанатомического бюро $292,1 \pm 45,9$ нг/мл, что значительно превысило аналогичный показатель лиц группы сравнения – $190,9 \pm 49,7$ нг/мл (рис. 3). Поскольку общий иммуноглобулин Е может быть не только одним из критериев аллергического процесса, но также

является сильным адаптивным агентом, нельзя исключить наличие компенсаторных реакций организма в ответ на воздействие производственных вредных факторов, которое нашло отражение в повышении уровня общего иммуноглобулина Е у лиц, не склонных к аллергии по анамнезу и другим объективным критериям.

Как показывает рисунок 3, у сотрудников судебно-медицинской экспертизы уровни общего иммуноглобулина Е превышают аналогичные показатели группы сравнения при стаже до 15 лет, достигая максимума у работающих 11-15 лет, а у персонала патологоанатомического бюро – при стаже свыше 6 лет, причём различия становятся наиболее значительными у работающих в контакте с инфекционным фактором свыше 15 лет.

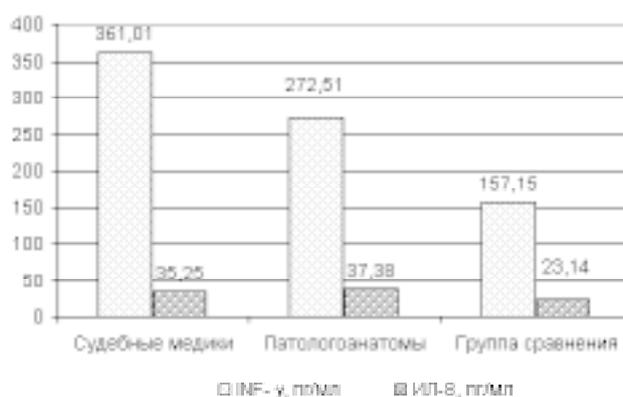


Рис. 2. Уровни интерферона гамма и ИЛ-8 у медицинских работников СМЭ и патологоанатомического бюро

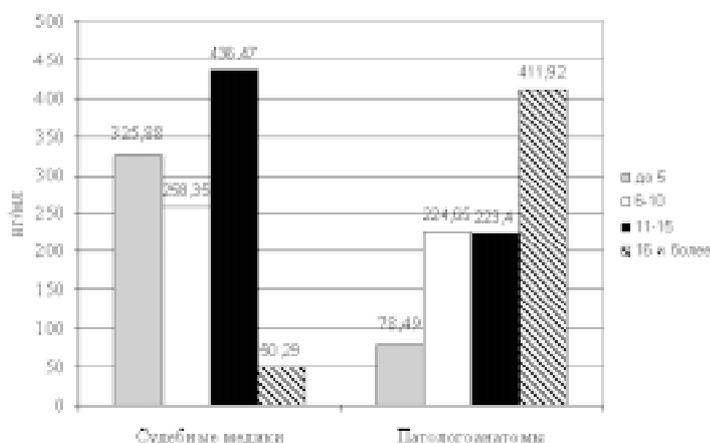


Рис. 3. Уровни общего иммуноглобулина Е у медицинских работников СМЭ и патологоанатомического бюро в зависимости от стажа

Заключение

1. Наиболее высокие уровни ПТАТ отмечались у врачей СМЭ (0,58 ед.опт.пл.) и среднего медицинского персонала патологоанатомической службы (0,913 ед.опт.пл.); у сотрудников СМЭ – при стаже до 5 лет и свыше 20 лет (0,55 и 0,56 ед.опт.пл.); у патологоанатомов – при стаже 10-15 лет (0,67 ед.опт.пл.), что может служить критерием для профотбора при проведении периодических медицинских осмотров у данной категории лиц.
2. Самые значительные уровни гамма-интерферона выявлены у врачей СМЭ (518,5 пг/мл) и патологоанатомической службы (435,2 пг/мл). Установлено, что наиболее высоких значений данные показатели достигают у сотрудников СМЭ при стаже 10-15 лет (1016,0 пг/мл), у патологоанатомов – при стаже до 5 лет (409,4 пг/мл) и 10-15 лет (374,2 пг/мл).
3. В обеих исследуемых группах наблюдался значительный удельный вес лиц с увеличением уровня общего IgE, максимально превышающим аналогичный показатель группы сравнения при стаже в СМЭ от 11 до 15 лет, в патологоанатомическом бюро – свыше 6 лет, что может служить критерием назначения соответствующей иммуномодулирующей терапии.
4. Учитывая иммунологические аспекты патогенеза туберкулёзной инфекции и интерпретируя результаты анализа уровней ПТАТ и гамма-интерферона с учетом клинических данных, вырисовывается более четкое распределение групп риска развития туберкулёзной инфекции, что поможет составить обоснованный прогноз вероятности наличия латентной туберкулёзной инфекции у обследуемых лиц, в особенности судя по уровню гамма-интерферона, как маркера латентного туберкулёза, и при повышении уровней ПТАТ и гамма-интерферона во время повторного исследования служить показанием для консультации у фтизиатра и проведения противотуберкулёзной терапии.
5. Определение специфических АТ имеет свою, вполне очерченную нишу среди других методов диагностики туберкулеза. С учетом возможности наличия у пациентов селективных иммунодефицитов, приоритет, на наш взгляд, принадлежит тест-системам, способным регистрировать антитела всех трех основных классов иммуноглобулинов (G, M и A), как обладающим наиболее высокой специфичностью и чувствительностью.

Литература

1. Федорович С.В., Богдан Т.В., Романова В.В. и соавт. Туберкулёз у медицинских работников. Аллергия, иммунология и глобальная сеть: взгляд в новое тысячелетие: Мат. VII Междунар. конгресса по иммунореабилитации (Нью-Йорк, США; 14-17 апреля 2001). International Journal on Immunorehabilitation. 2001. Vol. 3, № 1. С. 70-71.
2. Новиков Д.К. Клиническая иммунология: учеб. Пособие. Витебск: ВГМУ, 2006. 393 с.
3. Титов Л.П. Иммунология: терминологический словарь. Минск: Бел. наука, 2004. 351 с.
4. Суркова Л.К. Иммуноферментный анализ и реакция иммунодиффузии в диагностике туберкулеза. Клиническая аллергология и иммунология, иммунодиагностика и иммунореабилитация: Тр. 2 Междунар. конф. и 1 съезда БААКИ. Минск-Витебск, 1998. С. 207-208.
5. Гладкова С.Е., Решетников С.С., Пряхина В.Н. Выявление специфических антител при туберкулёзной инфекции. Медицинская иммунология. 2006. Т.8, №2-3. С. 256-257.
6. Потапенко Е.И., Якунова О.А., Кусурсуз М.О. и соавт. Сравнительная иммунореактивность больных туберкулезом различных локализаций. Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2001 (Пятая научн. конф. с междунар. Участием; Санкт-Петербург; 21-24 мая 2001г.). Медицинская иммунология. 2001. Т.3., № 2. С. 234-235.
7. Космиади, Г.А. Ульрихс Т., Йорг С. и соавт. Содержание и функции клеток, обеспечивающих локальный иммунный ответ в легком больных туберкулезом с высокой и низкой резистентностью к инфекции *Mycobacterium Tuberculosis*. Медицинская иммунология. 2006. Т.8, №2-3. С. 273.
8. Федорович С.В., Яковлева Л.Ф. Клинико-иммунологическая характеристика профессиональных заболеваний органов дыхания. Минск, 2005. 79 с.
9. Туманов Ю.В., Смирнова О.Ю., Болдырев А.Н. и соавт. Рекомбинантные белки *M. Tuberculosis* в диагностике туберкулеза легких. Медицинская иммунология. 2006. Т.8, №2-3. С. 294-295.
10. Аленова А.Х. Абдукаримов Х.Х., Мукушев Н.Р. и соавт. Иммунологические сдвиги у больных туберкулезом легких при применении метода экстракорпоральной детоксикации. International Journal on Immunorehabilitation. 2002. Том 4, № 2. С.272.