

Аутоантитела к коллагену III типа у детей, больных туберкулезом легких с миокардиодистрофией

Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова, Н.С. Черкасов, О.Н. Чабанова

Autoantibodies against collagen type III in children with pulmonary tuberculosis and myocardiodystrophy

L.G. Tarasova, E.N. Streltsova, N.S. Cherkasov, O.N. Chabanova

Астраханская государственная медицинская академия

Исследовано содержание аутоантител к коллагену III типа в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа у 67 детей, больных туберкулезом легких. Обнаружено достоверное увеличение уровня аутоантител к коллагену III типа у большей части больных, не имеющих сопутствующей патологии, и у подавляющего большинства больных с миокардиодистрофией. Сохранение высокого содержания аутоантител в динамике лечения в течение 2—5 мес у больных туберкулезом легких сопровождается формированием выраженных остаточных изменений. Для оптимизации терапии у детей с туберкулезом легких важно раннее выявление миокардиодистрофии и повышения уровня аутоантител к коллагену III типа.

Ключевые слова: дети, туберкулез, миокардиодистрофия, коллаген, антитела.

The serum level of autoantibodies against collagen type III was studied in 67 children with pulmonary tuberculosis, by using enzyme immunoassay. There was a significant increase in the level of autoantibodies against collagen type III in a higher proportion of patients without concomitant pathology and in the vast majority of tuberculosis patients with myocardiodystrophy. The preserved high levels of autoantibodies over time in patients with pulmonary tuberculosis treated for 2—5 months were followed by the formation of pronounced residual changes. The preservation of the high content of autoantibodies in patients with pulmonary tuberculosis during 2—5-month was attended by the formation of pronounced residual changes. It is important to detect myocardiodystrophy early and to elevate the level of autoantibodies to collagen III type to optimize therapy in children with pulmonary tuberculosis.

Key words: children, tuberculosis, myocardiodystrophy, collagen, antibodies.

В конце первого десятилетия XXI века туберкулез остается важной национальной и международной проблемой [1]. Туберкулез не заживает бесследно. Рубцовые и /или цирротические изменения в легких имеют 91,5—97,8% больных, наблюдаемых после излечения в 3-й группе диспансерного учета [2, 3]. Патоморфологические изменения при пневмосклерозе, независимо от этиологии, характеризуются разрастанием соединительной ткани и постепенным дальнейшим превращением ее в рубцовую ткань [4, 5].

Исследование коллагеновых белков имеет большое значение, в связи с их участием в процессах воспаления, регенерации, склероза и старения. Биосинтез и распад коллагена могут значительно изменяться в за-

висимости от типа соединительной ткани, физиологического состояния организма или при заболеваниях [6]. В организме человека наиболее распространены коллагены I и III типов, они присутствуют в сосудах, коже, тканях легких, кишечника, печени, селезенки, мочевого пузыря, стромах внутренних органов [7]. Изменения типов коллагена возможны при хронических воспалительных процессах, фиброзе легких, циррозе печени, ревматоидном артрите и т.п.

Так, повышенное содержание коллагена I и III типов характерно для интерстициальной пневмонии и саркоидоза [8]. F. Rei и соавт. считают коллаген III типа характерным маркером фиброза легочной ткани у больных атипичной пневмонией [9]. Как известно, при пневмонии и бронхите у детей повышается уровень аутоантител к коллагену III типа, что служит маркером текущей воспалительной реакции в организме ребенка [10].

Данные об исследовании антител к коллагену III типа при туберкулезе легких у детей с миокардиодистрофией в литературе не встречаются. В то же время установлено, что при дистрофии миокарда у пациентов, страдающих недиабетическим ожирением, возрастает концентрация проколлагена III типа

© Коллектив авторов, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 2:77–80

Адрес для корреспонденции: Тарасова Людмила Геннадиевна — асс. кафедры туберкулеза АГМА

e-mail: tarasova_lg@list.ru

Стрельцова Елена Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой туберкулеза АГМА

Черкасов Николай Степанович — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии АГМА

Чабанова Ольга Николаевна — к.м.н., асс. кафедры туберкулеза АГМА
414000 Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

[11]; при диабетической кардиомиопатии гликолиз вызывает экспрессию коллагена I типа, но подавляет экспрессию коллагена III типа [12]; у больных с острым коронарным синдромом увеличивается уровень коллагена I и III типов [13].

Целью работы явилось изучение динамики уровня антител к коллагену III типа для оценки процессов репарации и прогнозирования исхода заболевания у детей с туберкулезом легких, страдающих миокардиодистрофией.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 67 детей (38 девочек и 29 мальчиков) в возрасте 8–17 лет с впервые выявленным активным туберкулезом легких. Среди них выделены три группы: 1-я — 37 больных туберкулезом легких без сопутствующей патологии; 2-я — 17 больных туберкулезом легких с миокардиодистрофией; 3-я — 13 больных туберкулезом легких с вегетососудистой дистонией. В контрольную группу вошли 25 практически здоровых детей из групп риска по заболеванию туберкулезом по данным туберкулинодиагностики, в том числе 15 девочек и 10 мальчиков в возрасте от 8 до 17 лет.

Содержание аутоантител к коллагену III типа исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы фирмы «Имтек» (Москва). Регистрировали результаты на вертикальном спектрофотометре типа «Мультискан» при длине волны 450 нм. Количественное определение аутоантител к коллагену (в мкг/мл) проводили с помощью калибровочной кривой, выстраиваемой прибором при введении значений концентраций положительного контроля в различных разведениях и с учетом разведения исследуемых образцов. Исследование осуществлялось при поступлении в противотуберкулезный стационар и в процессе лечения на 2-м и 5-м месяцах терапии.

Статистическая обработка данных выполнялась на IBM с использованием программы «Microsoft Office Excel 2003». В целях нахождения параметров, представляющих в обобщенном виде распределение рассматриваемой статистической совокупности, были использованы методы описательной статистики (M , m , I). Проводилась статистическая проверка выдвинутых гипотез с использованием критерия согласия Пирсона (χ^2) и t -критерия Стьюдента для зависимых переменных [14].

Нормой у здоровых детей считается уровень антител к коллагену III типа $0,072\text{—}0,152$ ($M \pm 2\sigma$) ед. опт. пл., что соответствует $5,01\text{—}10,02$ мкг/мл. Уровень от $10,02$ до $17,5$ мкг/мл — умеренно повышенный, $17,5$ мкг/мл и более — значительно повышенный. В контрольной группе концентрация аутоантител со-

ставляла $9,58 \pm 0,20$ мкг/мл ($V=19,6\%$, где V — коэффициент вариации).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 1-ю группу ($n=37$) вошли 25 детей с инфильтративным туберкулезом, 9 — с экссудативным плевритом, 2 ребенка с туберкулемой и 1 — с диссеминированным туберкулезом легких. Тяжесть состояния была обусловлена синдромом интоксикации и площадью поражения легочной ткани. У 15 пациентов процесс занимал два сегмента легкого и более, деструкция легочной ткани была обнаружена у 7 больных. Тяжелое состояние при поступлении было констатировано у 5 детей, средней степени тяжести — у 19, удовлетворительное — у 13. Чаще всего больные предъявляли жалобы на слабость (большинство детей), похудание и повышение температуры тела (около половины детей), реже беспокоили кашель (около $\frac{1}{3}$), снижение аппетита (менее $\frac{1}{3}$), боли в грудной клетке, выделение мокроты. При аускультации ослабленное дыхание было выявлено у 7 пациентов, одышка при физической нагрузке — у 2, локально влажные хрипы выслушивались у 1 ребенка. Приглушенность сердечных тонов констатирована у 4 больных, у всех детей границы сердца соответствовали возрастной норме. В клиническом анализе крови в основном было увеличение СОЭ (у 18 детей), у 5 детей отмечен сдвиг формулы влево, у такого же числа больных — анемия. С-реактивный белок (+) обнаружен у 10 больных. До начала лечения средний уровень аутоантител к коллагену III типа составлял $14,4 \pm 1,1$ мкг/мл.

Во 2-ю группу ($n=17$) вошли 10 больных инфильтративным туберкулезом, по 2 ребенка с экссудативным плевритом, диссеминированным туберкулезом, туберкулемой и 1 ребенок с фиброзно-кавернозным туберкулезом. У большей части детей процесс занимал два сегмента легкого и более, деструкция легочной ткани была обнаружена более чем у половины больных. Тяжелое состояние при поступлении было выявлено у 5 больных, средней степени тяжести — у 7, удовлетворительное — у 5 пациентов. Дети предъявляли жалобы на слабость (11 больных), похудание (11), повышение температуры тела (8), кашель (10), снижение аппетита (9), боли в грудной клетке (7), одышку (при физической нагрузке — 5 детей, в покое — 4), головную боль, головокружение (по 2 ребенка). Влажный кашель с выделением мокроты беспокоил 6 пациентов, кровохарканье — 4 (в том числе у 1 ребенка было диагностировано рецидивирующее легочное кровотечение). При аускультации ослабленное дыхание было выявлено в 10 случаях, влажные и/или сухие хрипы — в 4. Со стороны сердца: у всех детей границы сердца не были расширены, приглушенность сердечных тонов определялась у 8 больных, шумы в сердце — у 7, умеренная тахикардия — у 3,

брадикардия — у 2 и кардиалгия — у 2.

На ЭКГ у большинства больных данной группы выявлялись метаболические нарушения разной степени выраженности, реже встречались нарушения внутрижелудочковой проводимости (у 4 детей) и процессов реполяризации (у 4), WPW (у 3), неполная блокада правой ножки пучка Гиса (у 2), признаки ваготонии (у 2), PQ-укорочение (у 1), экстрасистолия (у 1). Эти изменения сохранялись в динамике через 1 мес у 9 пациентов, через 2 мес — у 5, через 5 мес — у 1 ребенка (ваготония).

В клиническом анализе крови в основном была увеличена СОЭ (у 9 детей), реже сдвиг формулы влево — у 6 больных, анемия — у 5. С-реактивный белок (+) был обнаружен у 6 больных. До начала лечения среднее содержание в крови аутоантител к коллагену III типа составляло $20,0 \pm 3,7$ мкг/мл.

В 3-й группе ($n=13$) 10 больных страдали инфильтративным туберкулезом, 3 ребенка — экссудативным плевритом. При поступлении в стационар состояние средней степени тяжести было у 9 детей, удовлетворительное — у 4. Распространенный процесс с распадом легочной ткани был выявлен в 1 случае. Дети предъявляли жалобы на слабость (8 пациентов), похудание (7), кашель (5), снижение аппетита, повышение температуры тела, боли в грудной клетке (по 4 ребенка), кардиалгию, головную боль (по 2 ребенка), головокружение (1 ребенок). При аускультации ослабленное дыхание было выявлено у 6 детей, влажные хрипы — у 1 ребенка, одышка при физической нагрузке — у 1.

Границы сердца не были расширены, приглушенность сердечных тонов определялась у 2 детей, тахикардия — у 1 ребенка, брадикардия — у 1. На ЭКГ во всех случаях выявлялись признаки ваготонии. В общем анализе крови у 6 детей было отмечено увеличение СОЭ, другие изменения не были выявлены. Уровень аутоантител к коллагену III типа до начала лечения составлял $12,4 \pm 1,7$ мкг/мл.

Таким образом, при туберкулезе легких у детей миокардиодистрофия выявлялась в 25,3% случаев (у 17 из 67 детей), развиваясь, как правило, вторично на фоне выраженной туберкулезной интоксикации при распространенных процессах. Клинические проявления и изменения на ЭКГ сохранялись длительно — в течение 2 мес у 29,5% больных.

Терапия туберкулеза при распространенных процессах, наличии осложнений предусматривала I режим лечения (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол), дезинтоксикационную терапию, гормоны, антиоксиданты, витамины. При ограниченных формах назначался III режим (изониазид, рифампицин, пиразинамид детям до 6 лет или этамбутол детям старше 6 лет), витамины. Для лечения всех детей использовались методы лечебной физкультуры, физиотерапии (магнитно-инфракрасно-лазерное воздействие, лекарственный электрофорез). После

консультации кардиолога больные получали метаболические препараты, энерготропную, симптоматическую терапию.

В процессе лечения у большинства детей сформировались остаточные изменения разной выраженности:

- малые — единичные фиброзно-очаговые тени и/или кальцинаты во внутригрудных лимфоузлах;
- умеренные — локальный пневмосклероз в пределах 1—2 легочных сегментов;
- выраженные — множество фиброзно-очаговых теней, туберкулемы, каверны, распространенный пневмосклероз (3 сегмента легкого и более).

При анализе исходов заболевания у больных туберкулезом легких без сопутствующей патологии выяснено, что малые остаточные изменения сформировались у 6 из 37 детей, умеренные — у 16, выраженные — у 15; при наличии вегетососудистой дистонии — у 3, 7 и 3 из 13 детей соответственно. При миокардиодистрофии малые остаточные изменения не образовывались, умеренные сформировались у 7, выраженные — у 10 пациентов. Т.е. установлено достоверное влияние сердечно-сосудистой патологии у больных туберкулезом на исход заболевания (при $n=4$; $\chi^2=12,3$; $p<0,05$).

Уровень антител к коллагену III типа у больных туберкулезом легких до лечения был достоверно увеличен в группах пациентов без сердечно-сосудистой патологии ($t_1=3,7$; $p<0,01$) и с миокардиодистрофией ($t_2=2,8$; $p<0,05$) в сравнении с контрольной. Данное отличие сохранялось в процессе специфической терапии через 2 мес ($t_1=4,1$, $t_2=3,3$; $p<0,01$) и 5 мес ($t_1=3,3$, $t_2=3,2$; $p<0,01$) лечения. В группе детей с вегетососудистой дистонией эти различия были недостоверны (см. таблицу). Данный факт можно объяснить тем, что вегетососудистая дистония чаще выявлялась у больных с ограниченным процессом — у 12 из 33 детей, а при распространенных формах туберкулеза у 4 из 34 пациентов параллельно с вегетососудистой дистонией выявлялись признаки миокардиодистрофии.

Установлено значительное превышение содержания антител у больных туберкулезом легких с миокардиодистрофией при поступлении в специализированный стационар и через 2 мес терапии по сравнению с остальными группами ($t=1,8$; $p<0,05$ в группе без сопутствующей патологии; $t=2,5$, $p<0,01$ в группе с вегетососудистой дистонией). При исследовании уровня антител на 5-м месяце лечения достоверность различия отсутствует ($p>0,05$). Это, по-видимому, связано с тем, что у всех пациентов с миокардиодистрофией ее клинических и электрокардиографических проявлений на этот момент уже не было (см. таблицу).

До начала лечения различия в распределении по уровню аутоантител к коллагену III типа у пациентов с различными исходами заболевания статистически не подтверждены (при $n=4$ $\chi^2=2,46$; $p>0,05$). Через 2 мес (при $n=4$ $\chi^2=9,4$; $p=0,05$) и 5 мес (при $n=4$

Таблица. Динамика уровня антител к коллагену III типа (в мкг/мл) в сыворотке крови у детей, больных туберкулезом легких, в процессе противотуберкулезной терапии

Группа больных	До лечения	Через 2 мес	Через 5 мес
1-я, без сердечно-сосудистой патологии	14,4±1,1***	15,4±1,3***	14,7±1,4**
2-я, с миокардиодистрофией	20,0±3,7*	20,3±3,2**	17,8±2,5**
3-я, с вегетососудистой дистонией	12,4±1,7##	13,0±2,0##	13,6±3,0

Примечание. Контроль 9,6±0,6 мкг/мл; * — достоверное различие ($p<0,05$) при сравнении с контролем; ** — достоверное различие ($p<0,01$) при сравнении с контролем; # — достоверное различие ($p<0,05$) при сравнении со 2-й группой; ## — достоверное различие ($p<0,01$) при сравнении со 2-й группой (анализ проводился с помощью t -теста Стьюдента для зависимых переменных).

$\chi^2=14,49$; $p<0,01$) специфической терапии различия статистически достоверны. Следовательно, длительное сохранение высокого содержания аутоантител (более 17,5 мкг/мл) способствует формированию выраженных остаточных изменений.

Влияние сочетания сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и повышенного уровня аутоантител к коллагену III типа на исход специфического процесса оценивалось с помощью критериев различий эмпирических распределений (χ^2). Выяснено, что различия в распределении при наличии миокардиодистрофии или ее отсутствии у пациентов с малыми, умеренными и выраженными остаточными изменениями в легочной ткани статистически достоверны (при $n=3$ $\chi^2=6,6$; $p<0,05$). При уровне антител, не превышающем верхней границы нормы, такая зависимость отсутствует (при $n=3$ $\chi^2=0,31$; $p>0,05$).

Таким образом, все дети, больные туберкулезом, нуждаются в консультации кардиолога с обязательным исследованием ЭКГ. У этих детей необходимо определять содержание в сыворотке крови аутоанти-

тел к коллагену III типа. В случае обнаружения патологических изменений на ЭКГ и/или повышения уровня антител необходимо проводить соответствующую корригирующую терапию.

ВЫВОДЫ

1. Установлено повышение содержания аутоантител к коллагену III типа в сыворотке крови детей с туберкулезом легких, причем наиболее высокий уровень антител выявлен в случае сочетания туберкулеза легких с миокардиодистрофией.
2. Сохранение в динамике через 2—5 мес лечения высокого уровня аутоантител к коллагену III типа у больных туберкулезом легких сопровождается формированием выраженных остаточных изменений в легочной ткани.
3. Для оптимизации терапии у детей с туберкулезом легких важно раннее выявление миокардиодистрофии и повышенного уровня аутоантител к коллагену III типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Туберкулез в Российской Федерации 2007 г. Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу. М., 2008. С. 7.
2. Гавриленко В.С. Критерии клинического излечения туберкулеза легких. — М.: Медицина, 1977. 151 с.
3. Винник Л.А., Стрельцова Е.Н. Туберкулез (избранные лекции). Астрахань: АГМА, 1999. 256 с.
4. Болезни органов дыхания у детей: Руководство для врачей / Под ред. С.В. Рачинского, В.К. Таточенко. М.: «Медицина», 1987. 496 с.
5. Перельман М.И., Корякин В.А., Богадельникова И.В. Фтизиатрия. М.: Медицина, 2004. 520 с.
6. Мазуров В.И. Биохимия коллагеновых белков. М.: Медицина, 1974. 248 с.
7. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). Ст-Петербург: Невский диалект, 2000. 271 с.
8. Kaarteenaho-Wiik R., Lammi L., Lakari E. et al. Localization of precursor proteins and mRNA of type I and III collagens in usual interstitial pneumonia and sarcoidosis // J. Mol. Histol. 2005. Vol. 36. № 6-7. P. 437—446.
9. Pei F., Zheng J., Gao Z.F. et al. Lung pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome: a report of six full autopsies // Zhonghua. Bing. Li. Xue. Za. Zhi. 2005. Vol. 34. № 10. P. 656—660.
10. Стройкова Т.Р. Клинико-диагностическое значение аутоантител к коллагену III типа при бронхолегочных заболеваниях у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Астрахань, 2006. 22 с.
11. Quilliot D., Alla F., Bruntz J.F. et al. Myocardial collagen turnover in normotensive obese patients: relation to insulin resistance // Int. J. Obes. (Lond). 2005. Vol. 29. № 11. P. 1321—1328.
12. Tang M., Zhong M., Shang Y. et al. Differential regulation of collagen types I and III expression in cardiac fibroblasts by AGEs through TRB3/MAPK signaling pathway // Cell Mol. Life Sci. 2008. Vol. 65. № 18. P. 2924—2932.
13. Umar S., Bax J.J., Klok M. et al. Myocardial collagen metabolism in failing hearts before and during cardiac resynchronization therapy // Eur. J. Heart. Fail. 2008. Vol. 10. № 9. P. 878—883.
14. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика: Учебное пособие. — 2-е изд. Ст-Петербург: ООО «Издательство Фолиант», 2006. 432 с.

Поступила 27.05.09