

Odpowiedź humoralna na antygeny prątka u chorych na gruźlicę i mikobakteriozy.

Humoral immune response against mycobacterial antigens in patients with tuberculosis and mycobacterial infections other than tuberculosis.

Urszula Demkow^{1,2}, Beata Białas-Chromiec¹, Małgorzata Filewska¹, Tadeusz Zielonka¹,
Dorota Michałowska-Mitczuk¹, Jan Kuś¹, Beata Broniarek-Samson¹,
Ewa Augustynowicz-Kopeć¹, Zofia Zwolska¹, Ewa Rowińska-Zakrzewska¹

¹ Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc

² Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Immunologii Klinicznej Akademia Medyczna w Warszawie

Summary: The aim of the study was to compare humoral immune response against various mycobacterial antigens in TB and MOTT vs healthy control group. 350 serum samples from TB patients, 20 samples from MOTT patients and 58 samples from healthy donors were examined. ELISA detecting IgG, IgA and IgM against antigens: 38 kDa and 16 kDa, 38kDa and lipoarabinomannan, and A-60 were used. Mean IgG level was higher in TB compared to healthy controls ($p < 0,001$). Mean IgG level against 38kDa and 38 + 16 kDa mycobacterial antigens was higher in TB than in MOTT group. Mean level of the IgG, IgA and IgM antibodies against LAM was higher in MOTT compared to TB patients. In all subgroups person-to-person heterogeneity of antigen recognition was observed. Humoral immune response to recombinant mycobacterial antigens significantly differs in TB and MOTT patients.

Pneumonol. Alergol. Pol. 2006, 74, 203:208

Key words: tuberculosis, mycobacterial infections other than tuberculosis, serology mycobacterial antigens

Wstęp

Pomimo ogromnego postępu w dziedzinie diagnostyki i leczenia, gruźlica nadal pozostaje ważnym problemem zdrowotnym i społecznym (1). Dla opracowania nowych strategii zapobiegania i kontroli gruźlicy istotne jest wyjaśnienie mechanizmów zachodzących pomiędzy prątkiem a organizmem gospodarza (2). Stan układu odpornościowego jest najważniejszym czynnikiem decydującym o rozwoju gruźlicy i mikobakterioz u osoby zakażonej (1, 3, 4). Wrażliwość na zachorowanie zależy od typu odpowiedzi immunologicznej na kluczowe dla rozwoju odporności antygeny prątka (5). Komórki prątków zawierają dużą ilość antygenów związanych ze ścianą komórkową, z cytoplazmą, a także czynnie wydzielanych przez komórkę (6). Większość antygenów wchodzi w interakcje z organizmem gospodarza i odgrywa ważną rolę w patogenezie choroby (2, 7, 8). Kontakt zakaźnego organizmu z antygenami prątka uruchamia swoistą odpowiedź immunologiczną, zarówno humoralną jak i komórkową (3, 7). Powszechnie uważa się, że w gruźlicy i innych mikobakteriozach odporność bazuje przede wszystkim na mechanizmach komórkowych z udziałem swoicie pobudzonych limfocytów T i makrofagów (4, 7).

Mechanizmy odpowiedzi komórkowej w gruźlicy były intensywnie badane, niewiele jest jednak prac oceniających zależność pomiędzy nasileniem i rodzajem odpowiedzi humoralnej a postacią choroby. Mikobakteriozy są chorobami o bardzo zbliżonym obrazie klinicznym i radiologicznym do gruźlicy. Jednakże ze względu na odrębność antygenową różnych gatunków prątków odpowiedź immunologiczna na różne antygeny prątków może być odmienna u chorych na gruźlicę i chorych na mikobakteriozę. Porównanie odpowiedzi humoralnej w obu grupach chorych pozwoli lepiej naświetlić złożone zależności patogen – gospodarz w gruźlicy i mikobakteriozach oraz może mieć znaczenie w diagnostyce różnicowej chorób wywołanych przez różne gatunki prątków.

Celem pracy była ocena odpowiedzi humoralnej na natywne i rekombinowane antygeny prątka u chorych na gruźlicę, mikobakteriozy i u osób zdrowych.

Material

W grupie badanej było 350 chorych na gruźlicę, 20 chorych na mikobakteriozy oraz 58 osób zdrowych (tabela I). Wszystkie osoby były w przeszłości poddane szczepieniu BCG. W żadnym przypadku nie

Tabela I Charakterystyka badanych chorych.
Table I. Characteristics of examined groups

Rozpoznanie / Diagnosis	Liczba chorych / Number of pts	Płeć / Gender K/m / F/M	Średni wiek / Mean age	Rozpiętość wieku / Range of age
Gruźlica Tb	350	125/234	49,7	19-90
Mikobakteriozy	20	10/10	56,6	27-73
Zdrowi / Healthy	58	39/19	48,6	31-70

wykryto zakażenia wirusem HIV. Chorzy hospitalizowani byli w latach 1997-2002 w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. (tab. I)

Chorych na gruźlicę podzielono na 2 podgrupy – gruźlica płuc (269 osób) oraz gruźlica pozapłucna (81 osób). W chwili pobrania krwi większość chorych na gruźlicę, z wyłączeniem grupy chorych przewlekle prątkujących, była nieleczona, jedynie 32 osoby otrzymywały leki przeciwpłatkowe przez okres krótszy niż 1 miesiąc. W grupie chorych na gruźlicę płuc było 150 nowych przypadków (wywiad chorobowy krótszy niż 6 miesięcy), 68 chorych ze wznową procesu gruźliczego oraz 51 chorych przewlekle prątkujących, od co najmniej roku (chroników). Grupa chroników to grupa z wieloletnim wywiadem chorobowym, zwykle po wielu próbach niesystematycznego leczenia przeciwpłatkowego, w większości wypadków chorzy wydalający prątki odporne na podstawowe leki przeciwpłatkowe. W grupie chorych zdefiniowanych jako wznowa procesu gruźliczego pełne leczenie przeciwpłatkowe zakończono w przeszłości i chorzy ci zostali uznani za wyleczonych przez lekarza prowadzącego. Rozpoznanie potwierdzono bakteriologicznie u 133 chorych (61%) z grupy nowych przypadków lub chorych ze wznową. W pozostałych przypadkach gruźlicę rozpoznano na podstawie objawów kliniczno-radiologicznych oraz odpowiedzi na leczenie przeciwpłatkowe. U wszystkich chorych z tej grupy rozpoznanie zweryfikowano po długotrwałej obserwacji.

Grupa chorych na gruźlicę pozapłucną (81 chorych) obejmowała 30 chorych na gruźlicę kości i stawów, 11 chorych na gruźlicę nerek, 10 chorych na gruźlicę obwodowych węzłów chłonnych, 1 chorego na gruźlicę nadnerczy, 7 chorych na gruźlicę ośrodkowego układu nerwowego, 22 chorych na gruźlicę opłucnej. Rozpoznanie gruźlicy kości potwierdzono badaniem histologicznym u 20 chorych (ziarnina gruźlicza z obecnością martwicy serowatej) oraz metodą bakteriologiczną (posiew materiału pobranego w czasie zabiegu operacyjnego) u 8 z nich. U 10 chorych gruźlica narządu ruchu była rozpoznana jedynie na podstawie obrazu kliniczno-radiologicznego. Wszystkie przypadki gruźlicy ukła-

du moczowego były potwierdzone bakteriologicznie metodą posiewu moczu na podłożu Löwenstein-Jensena. Gruźlicę obwodowych węzłów chłonnych rozpoznano na podstawie wywiadu epidemiologicznego, obrazu klinicznego oraz wyniku odczynu tuberkulinowego, po wykluczeniu innych przyczyn limfadenopatii, oraz po-

twierdzono metodą histopatologiczną (stwierdzenie obecności ziarniny z cechami serowacenia). W 2 przypadkach ze zmienionych chorobowo węzłów chłonnych wyhodowano prątki gruźlicy. W 8 przypadkach współistniała czynna gruźlica płuc. Gruźlicę ośrodkowego układu nerwowego rozpoznano na podstawie objawów klinicznych, badania ogólnego płynu mózgowo-rdzeniowego (limfocytarna pleocytoza powyżej 5 komórek/ μ l i zwiększone stężenie białka powyżej 500mg/l), po wykluczeniu innych przyczyn zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Rozpoznanie potwierdzono hodowlą płynu mózgowo-rdzeniowego metodą Bactec u 2 chorych. U 5 chorych wykryto obecność materiału genetycznego prątka gruźlicy metodą PCR. Gruźlica płuc współistniała u 1 chorego. Gruźlicę opłucnej rozpoznano na podstawie wywiadu, objawów kliniczno-radiologicznych, po wykluczeniu innych przyczyn obecności płynu w opłucnej. Serowacujące ziarniniaki opłucnej wykryto u 4 chorych. U 2 chorych z płynu opłucnowego wyhodowano prątki metodą Bactec. W 16 przypadkach gruźlicy opłucnej towarzyszyły zmiany w mięszu płucnym. We wszystkich przypadkach gruźlicy pozapłucnej niepotwierdzonej bakteriologicznie rozpoznanie zweryfikowano po długotrwałej obserwacji chorych i po leczeniu przeciwpłatkowym.

Mikobakteriozę rozpoznano zgodnie z przyjętymi kryteriami kliniczno-mikrobiologicznymi (9). We wszystkich przypadkach wyhodowano prątki niegruźlicze: w 8 przypadkach *M. kansasii*, w 4 przypadkach *M. xenopi*, w 4 przypadkach *M. avium intracellulare*, w 4 przypadkach – szczep fotochromogeny bez dokładnego określenia gatunku.

Osoby zdrowe w chwili pobrania krwi nie zgłaszały żadnych dolegliwości i miały prawidłowy obraz radiologiczny klatki piersiowej. U wszystkich osób z grupy kontrolnej wykluczono czynną gruźlicę. Podstawą oceny był wywiad, badanie radiologiczne klatki piersiowej, a także u części chorych, badania bakteriologiczne i próba tuberkulinowa wykonywane z powodu różnicowania zmian chorobowych w układem oddechowym.

Metoda

Krew pobraną na skrzep wirowano 3000 obr/min przez 15 minut. Surowicę porcjowano i zamrażano w temperaturze -40°C . Do oznaczeń metodą ELISA używano surowic świeżo rozmrożonych. Zastosowano 6 różnych testów opartych na metodzie immunoenzymatycznej:

- IgG anty 38kDa (Pathozyme tb complex, Omega Diagnostics Scotland),
- IgG anty 38kDa + 16 kDa (Pathozyme tb complex plus, Omega Diagnostics Scotland),
- IgG anty A60 (Immunozyne®Mycobacterium, Immuno),
- IgG anty 38kDa + LAM (Mycog, Omega Diagnostics Scotland),
- IgA anty 38kDa + LAM (MycogA, Omega Diagnostics Scotland),
- IgM anty 38kDa + LAM (MycogM, Omega Diagnostics Scotland),

W przypadku zestawów ELISA antygeny prątka: A60, 38 kDa, 38kDa i 16kDa, 38kDa i LAM, były opłaszczane na 96-dołkowej mikropłytkce, na którą nanoszono badane surowice. Obecne w surowicy swoiste przeciwciała wiązały się z antygenem, a następnie dodawano przeciwciała mostowe anty-IgG (IgA lub IgM) znakowane enzymatycznie i substrat, który uruchamiał reakcję barwną. Natężenie tej reakcji było mierzone przy użyciu czytnika spektrofotometrycznego ELX 800 firmy Biotec. W zależności od rodzaju testu wynik prezentowano jako indeks gęstości optycznej (półilościowo) lub w jednostkach (ilościowo). Testy Pathozyme tb complex i MycoM pozwalały jedynie na ocenę półilościową. Każdy wynik porównywano do wyniku gęstości optycznej próbki kontrolnej. Otrzymany w ten sposób indeks pozwalał na porównanie wyników różnych oznaczeń. Pozostałe testy były testami ilościowymi. Na podstawie gęstości optycznych próbek standardowych wyznaczano krzywą standardową i na jej podstawie obliczano miano przeciwciał w próbce. Wszystkie oznaczenia wykonano zgodnie z zaleceniami producentów testów.

Ocena statystyczna

Miano przeciwciał były porównane za pomocą testu U Manna-Whitneya dla rozkładu nienormalnego lub testem t-Studenta w przypadku rozkładu normalnego (dla porównania dwóch grup) oraz analizy wariancji (w przypadku konieczności porównania wyników w więcej niż dwóch grupach). Znamienność statystyczna została uznana na poziomie istotności $p < 0,05$. Obliczenia przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego S-PLUS 2000 (10).

Wyniki

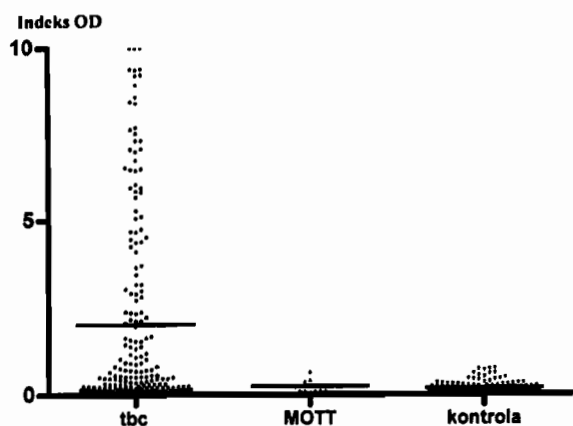
Odpowiedź humoralną oceniono w grupie wszystkich chorych na gruźlicę w porównaniu chorych na mikobakteriozę i do kontroli. Obliczono i porównano średnie poziomy przeciwciał przeciwprątkowych przeciwko badanym antygenom w badanych grupach. Wyniki poszczególnych testów przedstawiono w postaci skategramów.

Średni poziom przeciwciał, klasy IgG anty 38-kDa mierzony jako indeks gęstości optycznej, w grupie chorych na gruźlicę wynosił $2,02 \pm 2,73$ i był znamienne wyższy ($p < 0,0001$) w stosunku do grupy kontrolnej ($0,19 \pm 0,14$) oraz w stosunku do chorych na mikobakteriozy ($0,24 \pm 0,18$). Różnica pomiędzy grupą mikobakteriozy a grupą kontrolną była niezamienna (ryc. 1).

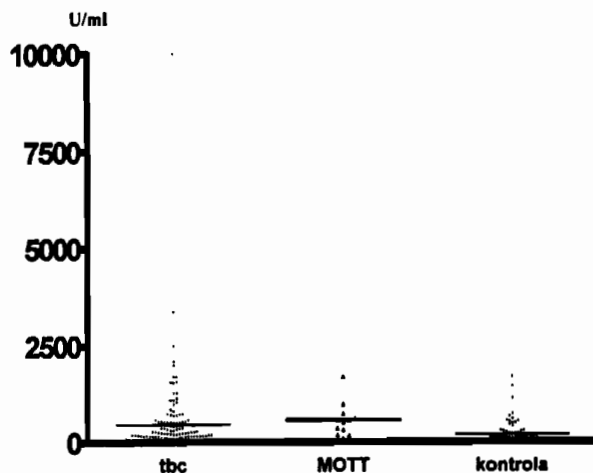
Średnie miano przeciwciał klasy IgG anty 38 + 16-kDa wśród chorych na gruźlicę wynosiło $397,7 \pm 47$ U/ml, a dla grupy kontrolnej $43,72 \pm 2,8$ U/ml. Różnica była istotna ($p < 0,0001$). Poziom przeciwciał w grupie chorych na mikobakteriozy (mikobakterioza) wynosił $114,7 \pm 80,8$ U/ml. Różnica pomiędzy grupą gruźlicy a grupą mikobakteriozy była niezamienna, natomiast obserwowano istotną różnicę między grupą mikobakteriozy a grupą kontrolną ($p < 0,01$). Na podwyższony średni poziom przeciwciał w grupie mikobakteriozy wpłynął bardzo wysoki wynik u jednego chorego (rycina 2). Średni poziom przeciwciał w grupie mikobakteriozy z wyłączeniem pojedynczego wysokiego wyniku wynosił $34,17 \pm 40,8$ U/ml i nie różnił się istotnie od średniej grupy kontrolnej.

Średnie miano przeciwciał klasy IgG anty 38-kDa + LAM w grupie gruźlicy wynosiło 421 ± 38 U/ml i było istotnie wyższe od grupy kontrolnej – 139 ± 17 U/ml ($p < 0,0001$). Miano przeciwciał w grupie mikobakteriozy wynosiło 728 ± 284 U/ml i było znamienne wyższe od kontroli ($p < 0,01$). Nie stwierdzono różnicy statystycznie istotnej pomiędzy grupą mikobakteriozy a gruźlicą. Na bardzo wysokie średnie miano w mikobakteriozy wpłynęły wysokie wyniki 3 chorych oraz fakt, że grupa chorych była nieliczna (ryc. 3).

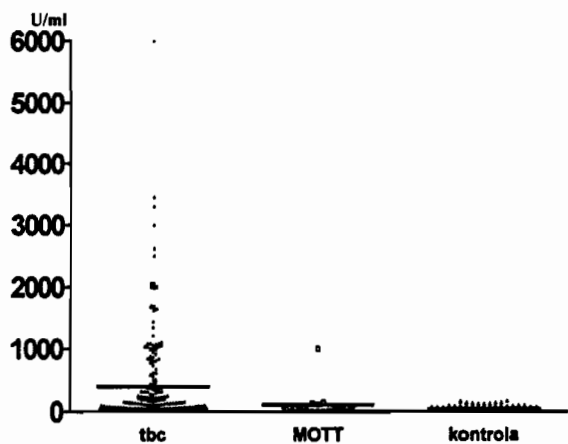
Średnie miano przeciwciał klasy IgA anty 38-kDa + LAM w grupie gruźlicy wynosiło 470 ± 81 U/ml, w grupie mikobakteriozy 574 ± 548 U/ml, a w grupie kontrolnej $202,9 \pm 22,5$ U/ml. Istotne różnice obserwowano pomiędzy grupą chorych na gruźlicę a grupą kontrolną ($p < 0,001$) oraz mikobakteriozy a kontrolą ($p = 0,01$). Na uwagę zasługuje fakt, iż mikobakteriozy, średnie miano u chorych na mikobakteriozy było wyższe niż w grupie gruźlicy. Zjawisko było spowodowane bardzo wysokim poziomem przeciwciał IgA u kilku chorych (ryc. 4).



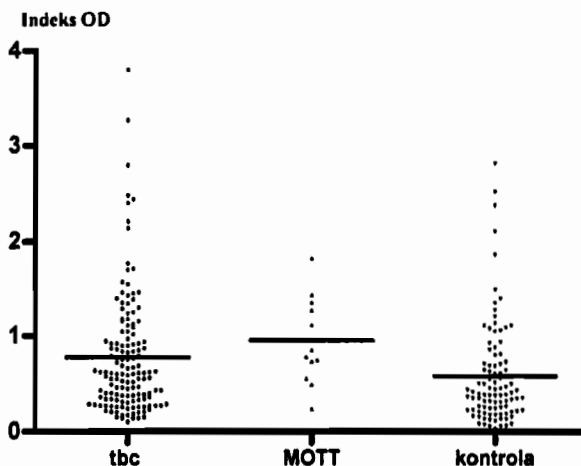
Rycina 1. Poziom przeciwciał IgG anty 38-kDa w grupie osób dorosłych chorych na gruźlicę w porównaniu do grupy chorych na mykobakteriozy i do grupy kontrolnej.



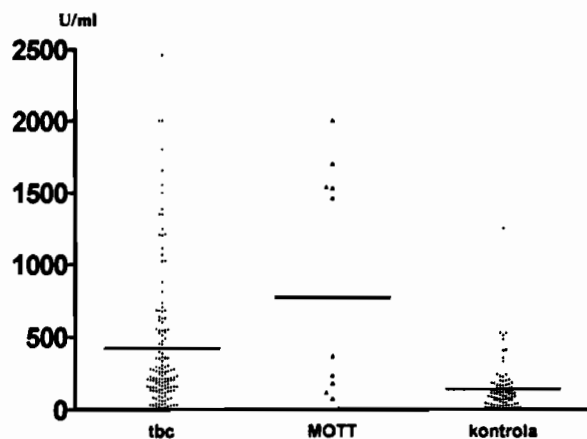
Rycina 4. Poziom przeciwciał IgA anty 38-kDa + LAM w grupie osób dorosłych chorych na gruźlicę w porównaniu do grupy chorych na mykobakteriozy i do grupy kontrolnej.



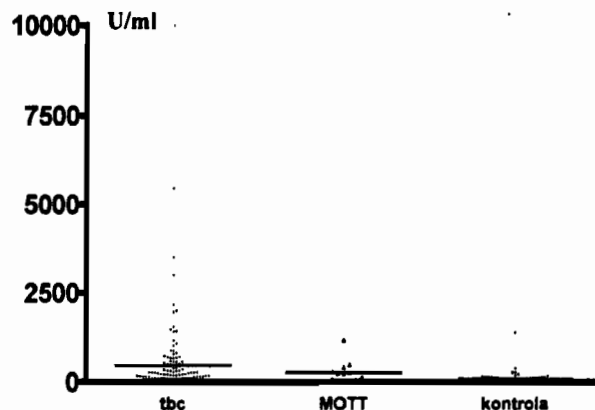
Rycina 2. Poziom przeciwciał IgG anty 38 + 16-kDa w grupie osób dorosłych chorych na gruźlicę w porównaniu do grupy chorych na mykobakteriozy i do grupy kontrolnej.



Rycina 5. Poziom przeciwciał IgM anty 38-kDa + LAM w grupie osób dorosłych chorych na gruźlicę w porównaniu do grupy chorych na mykobakteriozy i do grupy kontrolnej.



Rycina 3. Poziom przeciwciał IgG anty 38-kDa + LAM w grupie osób dorosłych chorych na gruźlicę w porównaniu do grupy chorych na mykobakteriozy i do grupy kontrolnej.



Rycina 6. Poziom przeciwciał IgG anty A60 w grupie osób dorosłych chorych na gruźlicę w porównaniu do grupy chorych na mykobakteriozy i do grupy kontrolnej.

Średnie indeksy mian przeciwciał klasy IgM wynosiły dla grupy chorych na gruźlicę $0,77 \pm 0,05$; dla kontroli $0,57 \pm 0,05$ oraz dla grupy mikobakteriozy $0,95 \pm 0,18$. Różnica istotna statystycznie była obserwowana pomiędzy grupą gruźlicy a kontrolą ($p < 0,01$). Pozostałe różnice były nieznamiennie (ryc. 5).

Średnie miana przeciwciał klasy IgG anty A60 były następujące: grupa gruźlicy – $459,2 \pm 91,4$ U/ml, grupa mikobakteriozy $267,4 \pm 113$ U/ml, kontrola $91,05 \pm 13$ U/ml. Różnica istotna statystycznie była obserwowana jedynie pomiędzy grupą gruźlicy a grupą kontrolną ($p < 0,0001$) (ryc. 6).

Dyskusja

Średnie miana wszystkich badanych przeciwciał w grupie gruźlicy były istotnie wyższe w stosunku do kontroli. Równocześnie w grupie gruźlicy obserwowano duży rozrzut wyników jednostkowych i bardzo niskie miana przeciwciał u niektórych chorych. Oznacza to, że odpowiedź humoralna na antygeny prątka jest heterogenna, a część chorych na gruźlicę nie produkuje przeciwciał przeciwprątkowych. Grupa chorych, u których nie wykryto przeciwciał przeciwprątkowych nie wykazywała istotnych odrębności w zakresie czynników związanych z przebiegiem choroby. Brak odpowiedzi na dany antygen jest przypisywany immunosupresji związanej z działaniem produktów prątka na organizm gospodarza lub genetycznie uwarunkowanej niezdolności do rozpoznania antygeny (11). Niektórzy autorzy uważają również, że antygeny prątka mogą wchodzić w skład kompleksów immunologicznych antygen-przeciwciała i z tego powodu nie są wykrywane standardowymi metodami w części przypadków (12, 13, 14). Uma Devi i wsp. wykazali obecność IgG anty 38-kDa u 95% chorych na gruźlicę, po uwzględnieniu sekwestracji przeciwciał w obrębie kompleksów (13). Wartościowym spostrzeżeniem w aspekcie diagnostycznym jest fakt, iż bardzo wysokie miana przeciwciał przeciwko antygenom rekombinowanym odnotowano jedynie u chorych na gruźlicę. Obserwowano natomiast duże rozproszenie wyników testów opartych na A60 i LAM oraz znacznie podwyższone poziomy przeciwciał przeciwko tym antygenom u kilku osób w grupach kontrolnych (zarówno zdrowych jak i chorych na inne choroby). Zatem prawdopodobnie na odpowiedź anty-LAM oraz anty-A60 ma wpływ również szereg nieznanych czynników osobniczych i środowiskowych niezależnych od obecności czynnego procesu gruźliczego (12, 15, 16). Średnie miana wszystkich badanych przeciwciał w grupie

mikobakterioz również przewyższyły grupę kontrolną, a w przypadku wszystkich testów opartych na LAM także grupę gruźlicy. Obserwowane różnice w niektórych przypadkach nie były znamienne statystycznie, co można tłumaczyć małą liczebnością grupy chorych na mikobakteriozy (20 osób) oraz dużym rozrzutem pojedynczych wyników. Porównując jednostkowe wyniki można zauważyć, że w przypadku antygeny LAM oraz A60 niektóre wyniki u chorych z grupy mikobakterioz oraz z grupy kontrolnej są bardzo wysokie. Szczególnie wysokie miana anty-LAM u niektórych chorych w grupie MOTT można wytłumaczyć obecnością antygeny LAM w organizmie wszystkich prątków, również niegruźliczych (12, 17). Zatem chorzy na mikobakteriozy poddani są intensywnej stymulacji przez ten antygen. Obecność LAM oraz A60 w organizmie saprofitycznych prątków w środowisku może tłumaczyć podwyższone miana przeciwciał w grupie kontrolnej. Niektórzy autorzy sugerują, że na podwyższone miana przeciwciał anty A60 wpływ mogą mieć również szczepienia BCG (18, 19). Jedna spośród zdrowych osób dorosłych, wchodzących w skład grupy kontrolnej, poddała się dwukrotnie szczepieniom BCG. Powodem szczepienia była obawa przed zachorowaniem na gruźlicę w związku z zawodowym kontaktem z chorymi. U tej osoby poziom przeciwciał anty-A60 był znacznie podwyższony. Inni autorzy potwierdzili wpływ rewakcynacji BCG na poziom przeciwciał anty-A60 u dorosłych (18, 19). Nie obserwowano natomiast wysokich poziomów przeciwciał anty-38-kDa w grupie chorych na mikobakteriozy i w grupie kontrolnej. Antygen 38-kDa występuje jedynie w grupie *Tuberculosis complex*, a więc nie ma go w prątkach wywołujących mikobakteriozy w naszej populacji. Ekspresja antygeny 38-kDa w organizmie prątków szczepu BCG jest około 10 razy słabsza niż w przypadku *M. tuberculosis*, dlatego nie obserwuje się wpływu szczepień na odpowiedź anty-38-kDa (20).

Odpowiedź immunologiczna jest najważniejszym czynnikiem determinującym przebieg zakażenia prątkami (4, 21, 22). Jest ona uwarunkowana szeregiem czynników zarówno wrodzonych (podłoże genetyczne) jak i nabytych (środowisko i warunki życiowe, stan odżywienia, choroby współistniejące i ich leczenie, wiek, szczepienia ochronne) (21, 23). Rola przeciwciał w patologii gruźlicy jest nadal niejasna. Wykrycie istniejących powiązań może rzucić nowe światło na zagadnienia związane z immunopatologią gruźlicy, otworzyć nowe możliwości diagnostyczne czy też nowe możliwości profilaktycznej i terapeutycznej immunointerwencji (24).

Bardzo charakterystycznym i unikalnym zjawiskiem w przebiegu zakażeń prątkami jest ogromny polimorfizm odpowiedzi immunologicznej zależny od wielu czynników demograficznych, środowiskowych a także indywidualnych i związanych z fazą choroby. Istniejące różnice w odpowiedzi humoralnej na rekombinowane antygeny prątka stwarza możliwość opracowania testów serologicznych, które będą przydatne w różnicowaniu gruźlicy i oraz chorób wywołanych przez zakażenie prątkami niegruźliczymi. Nadal trwają szeroko zakrojone intensywne badania budowy antygenowej prątka i próby wyizolowania nowych antygenów, które mogłyby stać się bazą dla udoskonalonych testów serologicznych w przyszłości.

Piśmiennictwo

1. Kuś J.: Gruźlica – sytuacja epidemiologiczna oraz współczesne poglądy na leczenie i zapobieganie. *Terapia i Leki* 2002/XXX/LII/5-6: 26-29
2. Young D. B., Garbe T. R. Heat shock proteins and antigens of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 1991; 59: 3086-3096
3. Basse E.O. i wsp.: T cell response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle Lung Dis.* 1996; 77: 146-53
4. Tan J.S., Canaday D.H., Boom H. i wsp.: Human alveolar T lymphocyte responses to *Mycobacterium tuberculosis* antigens. *J. Immunol.* 1997; 159: 290-97
5. Lai C.K.W., Sheng H., Chan C.H.S. i wsp.: Cytokine gene expression profile of circulating CD4+ T cells in active pulmonary tuberculosis. *Chest* 1997;111: 606-11
6. Harrington III J.J., Ho J.L., Lapa e Silva J.R. i wsp.: *Mycobacterium tuberculosis* lipid antigens: use of multi-antigen based enzyme immunoassay for free and complex dissociated antibodies. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2000; 4: 161-167
7. Havlir D., Wallis R.S., Boom H. i wsp.: Human immune response to *Mycobacterium tuberculosis* antigens. *Infect. Immun.* 1991; 59: 665-70
8. Falla J.C., Parra C. A., Mendoza M. i wsp.: Identification of B and T-cell epitopes within the MPT40 protein of *Mycobacterium tuberculosis* and their correlation with the disease course. *Infect Immun.* 1991; 5: 2265-2273
9. Rowińska-Zakrzewska E.: Mikobakteriozy, red. Rowińska-Zakrzewska E., Kuś J.: Choroby układu oddechowego. Wyd. II. PZWL, Warszawa 1997
10. S-PLUS 2000 User's Guide, Data Analysis Products Division, MathSoft, Seattle, WA, Seattle, 1999
11. Amicosante M., Paone G., Ameglio F. i wsp.: Antibody repertoire against the A60 antigen complex during the course of pulmonary tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 816-822
12. Johnson N M, McNichol M W, Burton-Kei E J i wsp.: Circulating immune complexes in tuberculosis. *Thorax* 1981; 36: 610-617
13. Uma Devi K. R., Ramalingam B., Brennan P.J. i wsp.: Specific and early detection of IgG, IgA and IgM antibodies to *Mycobacterium tuberculosis* 38kDa antigen in pulmonary tuberculosis. *Tubercle Lung Dis.* 2001; 81: 249-253

Wnioski

1. U chorych na gruźlicę i na mykobakteriozy obserwuje się pobudzenie odpowiedzi humoralnej na antygeny prątka.
2. Odpowiedź humoralna jest heterogenna i zależy rodzaju antygeny i klasy przeciwciał.
3. Odpowiedź humoralna na rekombinowane antygeny prątka swoiste dla *M. tuberculosis* istotnie różni się u chorych na gruźlicę i u chorych na mykobakteriozy.

14. Patil S.A., Gourie-Devi M., Anand A.R. i wsp.: Significance of mycobacterial immune complex (IgG) in the diagnosis of tuberculosis meningitis. *Tubercle Lung Dis.* 1996; 77: 164-67
15. del Prete R., Picca V., Mosca A., d'Alagni M., Miragliotta G.: Detection of anti-lipoarabinomannan antibodies for the diagnosis of active tuberculosis. *Int. J. Tubercle Lung Dis.* 1998; 2, 160-167
16. Demkow U., Zielonka T. M., Michałowska-Mitczuk D. i wsp.: Przydatność oznaczania w surowicy przeciwciał IgG przeciwko antygenowi A60 w diagnostyce gruźlicy płuc. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 1999; 51: 99-105
17. Sada E. i wsp.: Detecton of lipoarabinomannan as a diagnostic test for tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.* 1992; 30: 2415-18
18. Maes R. Incidence of inapparent active mycobacterial infections in France detected by an IgG serological test based on antigen 60. *Med. Microbiol. Immunol.* 1989; 25, 579- 585
19. Beyazova U., Rota S., Cevheroglu C. i wsp.: Humoral immune response in infants after BCG vaccination. *Tubercle Lung Dis.* 1995; 76, 248-253
20. Cole R.A., Lu H.M., Shi Y. Z. i wsp.: Clinical evaluation of a rapid immunochromatographic assay based on the 38 kDa antigen of *Mycobacterium tuberculosis* on patients with pulmonary tuberculosis in China. *Tubercle Lung Dis.* 1996; 77: 363-368
21. Ellner J.J.: Review: the immune response in human tuberculosis – implications for tuberculosis control. *J. Infect. Dis* 1997; 176, 1351-1359
22. Copper A., Flynn J. L.: The protective immune response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Curr. Opin. Immunol.* 1995; 7: 512-16
23. Brett S. J., Ivanyi J.: Genetic influences on the immune repertoire following tuberculous infection in mice. *Immunology* 1990; 71: 113-119
24. Glatman-Freedman A., Casadevall A.: Serum therapy for tuberculosis revisited: reappraisal of the role of antibody-mediated immunity against *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Microbiol. Rev.* 1998; 11: 514-532