

ОСНОВНЫЕ СУБПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ ГЕРПЕС-ВИРУСАМИ И РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА

Каралян М.А.

Республиканский противотуберкулезный клинический диспансер Минздрава Республики Армении, г. Ереван

Резюме. Целью настоящей работы явилось изучение состояния основных клеток иммунной системы, частоты активизации инфекции вируса простого герпеса-1 (ВПГ) и наличия ВПГ-2 у больных с различными формами туберкулезного процесса (ТБ). Нами было показано достоверное снижение соотношения CD4/CD8 и процента CD3⁺, CD4⁺ клеток у больных с некоторыми формами ТБ по сравнению с больными ВПГ инфекцией. Полученные данные свидетельствуют о независимости развития ТБ процесса от инфекции ВПГ, и уровня антител к ВПГ. Также было продемонстрировано угнетение функции клеток с естественно киллерной (ЕК) активностью и снижение числа CD56⁺ клеток. Клетки с ЕК активностью являются одним из важнейших компонентов в противовирусном ответе, и в частности в реакции организма на ВПГ. Важная роль в активизации ВПГ у больных ТБ принадлежит дефициту клеток с ЕК активностью.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, туберкулез, иммунная система.

Karalyan M. A.

MAJOR LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN COMBINED INFECTIONS HERPES VIRUS (HSV) AND VARIOUS FORMS OF TUBERCULOSIS

Abstract. The goal of present work was to study main cell subpopulations of immune system, frequency of human herpes virus (HSV) type 1 activation, and presence of HSV in patients with tuberculosis (TB). We have shown an increased level of herpesvirus type 1 and type 2 manifestation in patients with different types of tuberculosis (TB). A statistically significant decrease in the CD4/CD8 ratio and in percentage of CD3⁺, CD4⁺ cells patients with certain clinical forms of TB was shown, as compared to the group with active HSV infection. The data obtained showed absence of correlation between TB-related reactions, HSV infection, and levels of HSV-specific antibodies. Deficient function of cells with natural killer (NK) activity, and decreased numbers of CD56⁺ cells have been also of shown. NK cells may be among most relevant components of immune reactions to HSV infection. Main role in HSV activation in the TB patients depends on deficiency of NK-like cells. (*Med. Immunol.*, vol. 12, N 1-2, pp 139-142)

Keywords: Simplex virus, tuberculosis, immune system.

Введение

Состояние иммунной системы при различных формах туберкулезного (ТБ) процесса является одной из важнейших проблем современной медицины. Несмотря на развитие ряда современных долгосрочных социальных и медицинских программ, создание новых методов терапии

и профилактики туберкулеза, заболеваемость последним неуклонно растет и в Армении.

Организм человека обладает значительной степенью резистентности к туберкулезной инфекции, о чем свидетельствует высокая инфицированность населения туберкулезом и при этом сравнительно низкая заболеваемость.

Причины индивидуальной предрасположенности к туберкулезу стали понятными в результате проведения иммуногенетических исследований [5], в результате которых было установлено, что существует вариабельность генетически обусловленной устойчивости к туберкулезу. В целом иммунопатогенетические механизмы, приводящие

Адрес для переписки:

Каралян Михаил Александрович
375009, Республика Армения, г. Ереван,
ул. Теряна, 62, кв. 50.
Тел.: (37410) 56-39-09.
E-mail: zkaralyan@yahoo.com

ТАБЛИЦА 1. ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ

Группы больных	Количество инфицированных	
	ВПГ-1	ВПГ-2
Контроль (без ВПГ и ТБ)	21	
Контроль ТБ (без ВПГ)	24	
Контроль ВПГ (без ТБ)	7	17
Больные инфильтративной формой ТБ	10	16
Больные диссеминированной формой ТБ	6	16
Больные фиброзно-кавернозной формой ТБ	11	21
Больные милиарной формой ТБ	3	4
Больные ТБ менингитом	8	7
Больные туберкулезным менингоэнцефалитом (ТМЭ)	5	4
Больные ТБ других форм	2	3

к манифестации туберкулезной инфекции до настоящего времени изучены недостаточно полно, что создает одну из важных проблем современной фтизиатрии [3]. Ранее нами [2] показан факт чрезвычайно широкого распространения повышенного уровня антител (АТ) к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1 типа у больных с различными формами туберкулеза. Инфекция ВПГ сама по себе является причиной иммунодефицитного состояния [9]. Ослабление иммунитета, возникающее при ТБ, способствует развитию инфекции ВПГ. Иммунодефицитное состояние возникает при сочетанном действии обеих инфекций.

Исходя из вышеизложенного, мы поставили перед собой цель – изучить особенности основных субпопуляций лимфоцитов человека при разных клинических формах ТБ, протекающих в условиях сочетанной инфекции вирусами простого герпеса ВПГ-1 или ВПГ-2.

Материалы и методы

Клинический материал. Для общего анализа структуры заболеваемости ТБ использовались данные Республиканского противотуберкулезного клинического диспансера (РПКД) за период с 2005-2008 гг. включительно.

Иммунологическое обследование проведено у 140 больных с различными формами ТБ в возрасте от 15 до 69 лет, поступивших в РПКД в период с 2000 по 2009 гг. В качестве контролей использовались практически здоровые лица (контроль здоровые) и лица, страдающие герпес-вирусной патологией без ТБ процесса в возрасте от 26 до 55 лет (контроль с ВПГ). Все больные и лица из контрольных групп были обследованы с целью выявления инфекции ВПГ-1 и ВПГ-2.

Для выявления вирусной инфекции помимо клинических проявлений в качестве основного лабораторного метода использовался иммуноферментный анализ (ИФА) с целью выявления специфических антител в сыворотках больных. В ряде случаев (например, у всех больных с туберкулезным менингоэнцефалитом (ТМЭ) и ТБ менингитом) применялась полимеразная цепная реакция.

Субпопуляции лимфоцитов определяли с помощью фенотипирования с использованием антител против CD4, CD8 и CD56 с учетом результатов с использованием люминисцентного микроскопа. Функциональную активность ЕК изучали по цитотоксическому действию (ЦТД) ЕК в условиях *in vitro*. Индекс цитотоксичности ЕК определяли по методу Гордиенко [1], основанному на способности ЕК оказывать цитотоксическое действие на клетки-мишени при совместной инкубации ЕК и клеток-мишеней в течение 4 и 16 часов в атмосфере CO₂.

Результаты

Как следует из рисунка 1, при сочетании ТБ с ВПГ наблюдается изменение структуры заболеваемости различными формами ТБ процесса: возрастает количество случаев туберкулезного менингита и менингоэнцефалита, фиброзно-кавернозной и милиарной форм, снижается процент больных инфильтративным ТБ. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что при сочетании с герпес-вирусными инфекциями наблюдается изменение типичных для ТБ процесса патоморфологических признаков спреобладанием осложненных форм. При этом часто встречаются внелегочные формы ТБ, наблюдается активация латентных очагов ТБ, в частности в лимфатических узлах.

В таблице 2 представлены основные результаты фенотипирования лимфоцитов у больных разных групп. Как следует из таблицы 2, некоторые признаки угнетения клеточного звена иммунной системы, проявляющиеся чаще всего изменением соотношения CD4/CD8, наблюдаются у больных туберкулезом различных локализаций. Исключение составляют больные милиарным ТБ, где указанное соотношение соответствует контрольным показателям. Наиболее заметная разница по сравнению с группой без ТБ патологии определяется у больных с фиброзно-кавернозной и диссеминированной формами туберкулеза. У больных при сочетании инфекции ТБ с герпес-вирусными инфекциями признаки угнетения клеточного звена иммунной системы наблюдаются прежде всего у больных с фиброзно-кавернозной формой заболевания.

Данные, полученные при исследовании ЕК, приведены в таблице 3.

Как следует из таблицы 3, у больных с рядом форм ТБ процесса наблюдается недостаточность ЕК,

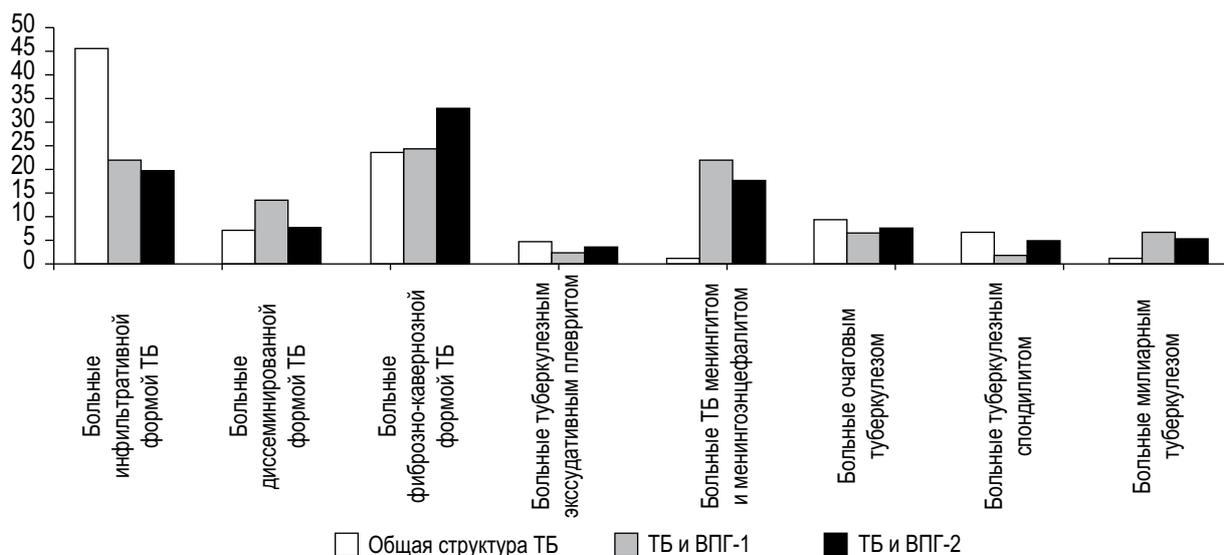


Рисунок 1. Структура общей заболеваемости туберкулезом и туберкулезом в сочетании с ВПГ-1 и ВПГ-2, по данным РПКД (2005-2008)

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ СОЧЕТАНИИ С ВПГ ИНФЕКЦИЕЙ

Группы	Лейк., тыс	Лимф., %	CD3+, %	CD4+, %	CD8+, %	CD4/CD8	CD19+, %
Контроль (без ВПГ и ТБ)	7,3±0,9	21,6±0,3	58,6±4,2	38,1±1,2	20,5±1,1	1,86±0,2	12,5±1,5
Контроль ВПГ (без ТБ)	8,6±0,7	22±2,6	59,3±7,5	42,2±5,9	17,1±3,8	2,7±0,31	13,9±2,1
Контроль ТБ (без ВПГ)	8,4±1,2	18,2±3,0	35,8±7,5	20,7±5,2*	15,0±3,9	1,48±0,3*	10,6±2,1
Больные инфильтративной формой ТБ + ВПГ	6,3±0,5	21±3,1	36,0±8,0	21,5±3,8	14,7±4,5	1,5±0,27*	11,5±2,4
Больные диссеминированной формой ТБ + ВПГ	8,4±1,1	12±2,0**	38,0±8,4	20,3±3,5**	17,5±3,5	1,16±0,1**	11,6±1,9
Больные фиброзно-кавернозной формой ТБ + ВПГ	10,4±1,8	20±2,2	32,1±3,7**	18,5±1,3**	13,2±1,6	1,48±0,2*	9,5±1,5
Больные милиарной формой ТБ + ВПГ	11,3±2,9	19,2±1,7	37,1±3,0**	23,7±2,0**	13,3±1,7**	1,78±0,3	14,3±2,3
Больные ТБ менингитом и ТМЭ + ВПГ	7,4±0,8	17±1,9	36,7±2,9**	21,8±1,5	14,0±3,0	1,7±0,23	8,6±1,1
Больные ТБ других форм + ВПГ	8,6±1,8	23±6,1	42,2±5,1	22,3±4,8	19,7±3,6	1,13±0,3*	10,1±1,8

Примечание. * – достоверно ниже по сравнению с группой с ВПГ без ТБ ($p < 0,05$); ** – достоверно ниже по сравнению с группой без ВПГ и ТБ ($p < 0,05$); *** – достоверно ниже по сравнению с группой без ВПГ и ТБ ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 3. ИЗМЕНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ (CD56⁺) И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЕК ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА И ПРИ ТБ В СОЧЕТАНИИ С ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Диагноз	n	Активность, ЕК %		Количество CD56 ⁺ клеток, тыс./мл
		инкубация, ч		
		4	16	
Инфильтративный туберкулез	48	36,9±3,7	44,5±6,2	50,3±12,1
Фиброзно-кавернозный туберкулез	32	28,7±1,9*	35,2±4,1	42,1±4,7
Диссеминированный туберкулез	17	22,8±2,9*	25,3±2,8*	37,9±3,1*
ТМЭ	8	21,6±2,7*	25,1±2,1*	35,5±2,8*
Доноры без ТБ и ВПГ	31	37,4±3,1	42,1±4,8	58,4±7,7
Больные с ВПГ-1 и 2	11	31,4±4,5	32,0±4,9**	57,3±8,9

Примечание. * – достоверно ниже по сравнению с донорской группой, $p < 0,05$; ** – $t = 1,47$.

проявляющаяся как в количественных, так и в качественных показателях. Как следует из таблицы 3, у больных только с герпес-вирусной инфекцией отмечается сохранение нормального числа CD56⁺ клеток. Однако цитотоксический тест показал тенденцию ($t = 1,47$) к снижению функциональной активности ЕК. Таким образом, важнейшим отличием системы ЕК у больных ТБ некоторых вариантов (ТМЭ, фиброзно-кавернозная и диссеминированная формы) является снижение количества и функциональной активности ЕК.

Обсуждение

При сравнении данных количественных изменений основных субпопуляций лимфоцитов у больных туберкулезом в сочетании с ВПГ-1 заметны существенные отличия, касающиеся практически всех изученных показателей. Показано статистически достоверное снижение соотношения CD4/CD8 и процента CD3⁺, CD4⁺ клеток у больных туберкулезом. Согласно полученным данным, развитие туберкулезного процесса практически любой клинической формы происходит на фоне угнетения клеточного звена иммунитета.

Общезвестно, что иммунные реакции играют существенную роль в развитии клинических проявлений и реактивации вируса простого герпеса. При развитии ТБ у больных с тяжелыми и/или затяжными формами заболевания отмечается снижение числа Т-лимфоцитов, изменение соотношения CD4/CD8.

Роль ЕК при ТБ процессе изучена мало, при этом в основном внимание уделялось экспериментально-теоретическим аспектам. В нашем случае интерес к ЕК продиктован наличием у них антивирусной активности. Помимо своего прямого антивирусного воздействия, заключающегося в уничтожении пораженных вирусами клеток, ЕК продуцируют IFN γ [8] и оказывают регуляторное воздействие на различные популяции лимфоцитов [10]. Наши данные показывают, что функциональная активность ЕК снижается у больных с ТМЭ, у больных с фиброзно-кавернозной и диссеминированной формами туберкулеза, что коррелирует с изменениями структуры заболеваемости ТБ при сочетании с герпес-вирусными инфекциями.

Как известно [4], иммунодефицит с селективным или преимущественным дефектом естественных киллеров проявляется чрезвычайно высокой чувствительностью к некоторым вирусным инфекциям, в частности к ВПГ-1 и ВПГ-2. У пациентов с таким дефектом даже при нормальном уровне специфического гуморального и клеточного иммунного ответа на антигены вируса герпеса может развиваться генерализованная форма герпетической

инфекции. Более того, литературные данные [6, 7] позволяют считать недостаточность клеток с ЕК активностью важнейшим фактором в развитии и прогрессии латентных форм инфекции ВПГ. С этой точки зрения можно полагать, что дефицит именно данного звена иммунной системы при ТБ ответственен за активизацию ВПГ инфекции.

Список литературы

1. Гордиенко С.М. Приемлемый для клинической практики метод оценки активности естественных и антителозависимых киллерных клеток // Лабораторное дело. — 1983. — № 9. — С. 45-48.
2. Караян М.А., Степанян С.М., Улумыян А.К., Карапетян Э.Т. Роль герпес-вируса человека I в развитии туберкулезного менингоэнцефалита // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 12. — С. 39-41.
3. Хоменко А.Г. Туберкулез: Руководство для врачей. — М.: Медицина — 1996. — 496 с.
4. Bona C., Bonilla F. Textbook of immunology, second ed. — Amsterdam.: Harwood Acad. Publ. — 1996. — P. 406.
5. Dunlap, N. E., and D. E. Briles. Immunology of tuberculosis // Med. Clin. North Am. — 1993. — N 77. — P. 1235-1251.
6. Grubor-Bauk B., Arthur J.L., Mayrhofer G. Importance of NKT cells in resistance to herpes simplex virus, fate of virus-infected neurons, and level of latency in mice // J. Virol. 2008. — Vol. 82, N 22. — P. 11073-11083.
7. Nandakumar S., Woolard S.N., Yuan D., Rouse B.T., Kumaraguru U. Natural killer cells as novel helpers in anti-herpes simplex virus immune response // J. Virol. — 2008. — Vol. 82, N 21. — P. 10820-10831.
8. Schierloh P., Aleman M., Yokobori N., Alves L., Roldan N., Abbate E., del C Sasiain M., de la Barrera S. NK cell activity in tuberculosis is associated with impaired CD11a and ICAM-1 expression: a regulatory role of monocytes in NK activation // Immunology. — 2005. — Vol. 116, N 4. — P. 541-552.
9. Schiff D., Rosenblum M.K. Herpes simplex encephalitis (HSE) and the immunocompromised: A clinical and autopsy study of HSE in the settings of cancer and human immunodeficiency virus-type 1 infection // Hum. Pathol. — 1998. — N 29. — P. 215.
10. Vankayalapati R., Klucar P., Wizek B., Weis S.E., Samten B., Safi H., Shams H., Barnes P.F. NK cells regulate CD8⁺ T cell effector function in response to an intracellular pathogen // J. Immunol. — 2004. — Vol. 172, N 1. — P. 130-137.

поступила в редакцию 15.05.2008
отправлена на доработку 10.06.2008
принята к печати 21.08.2009