

УДК 606.441: 601.018 616.98:578.8115

М. А. Каралян

Влияние персистенции герпесвируса II типа на естественные киллерные клетки у больных легочным туберкулезом

(Представленно академиком Э. Г. Африкяном 12/IV 2002)

Как известно, инфекция ВПГ II типа, передающаяся половым путем, поражает гениталии и мочеполовые органы, антитела к нему обнаруживаются у 40-60% населения [1]. Особенностью герпесвирусных (ГВ) инфекций являются рецидивы при разнообразных стрессах, снижающих иммунореактивность организма [2]. При ГВ-инфекциях возникает гуморальный и клеточный иммунитет, однако наличие антигерпетических антител не препятствует возникновению рецидивов, поскольку вирус распространяется от клетки к клетке, через цитоплазматические мостики, минуя внеклеточное пространство, при этом нарушен специфический клеточный иммунитет [3, 4]. Рецидивы ГВ-инфекций, в зависимости от степени нарушения клеточного иммунитета бывают различной частоты и тяжести. Они, как правило, возникают после физического и психологического стресса, на фоне инфекционных заболеваний, после хирургических вмешательств, воспаления нервного ганглия, где обитает вирус, на фоне интенсивной химиотерапии, у лиц с трансплантацией костного мозга, почек, у онкологических больных.

Итак, с одной стороны иммунодепрессия является фоном для рецидивов герпесвирусной инфекции, с другой стороны, активация вирусов и их лимфотропность усугубляет имеющуюся иммунодепрессию [5].

Известно, что наряду с наличием разнонаправленных изменений со стороны Т- и В-систем иммунитета при туберкулезе различных локализаций для всех больных туберкулезом характерно выраженное напряжение неспецифических факторов иммунитета, что свидетельствует о существенной роли неспецифических факторов резистентности в поддержании иммунного гомеостаза при данной патологии [6].

В Армении эпидемиологическая ситуация с ВПГ-II инфекций у больных туберкулезом различных локализаций до сих пор неизвестна, как и не изучено влияние рецидивов и персистенции герпесвирусной инфекции на иммунный статус больных туберкулезом.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей эпидемиологической ситуации, активности естественных киллерных клеток (ЕЕК), клинических проявлений ВПГ-II инфекции у больных с туберкулезом легких.

67 больной легочным туберкулезом (инфильтративная и фиброзно-кавернозная форма) в возрасте от 17 до 64 лет были обследованы с целью выявления инфекции ВПГ-II. Контролем явились практически здоровые лица (n = 29) без туберкулезной патологии в возрасте от 26 до 55 лет. Работа проводилась с помощью иммуноферментного анализа, являющегося одним из наиболее чувствительных методов диагностики вирусных инфекций [7, 8]. Изучались титры

антител к персистирующей инфекции ВПГ-II при различных сроках (IgG, IgM) и формах туберкулезного процесса у больных обоих полов.

Для определения количественных показателей клеток с естественной киллерной активностью были использованы моноклональные антитела к рецептору CD56+ (DynaBeads M-450, фирмы Dynal A. S. N-0212 Oslo Norway). С этой целью была исследована периферическая кровь у больных с диагнозом легочного туберкулеза до начала противотуберкулезной химиотерапии (n = 67), в качестве контроля использовалась кровь клинически здоровых доноров (n = 29).

Функциональную активность ЕКК изучали по цитотоксическому действию (ЦТД) в несенсибилизированных лимфоцитах *in vitro*. Индекс цитотоксичности ЕКК определяли по методу Гордиенко [9]. В качестве контроля использовалась кровь клинически здоровых доноров (n = 29). ЦТД ЕКК изучали при инкубации ЕКК в течение 4-х и 16-и часов в атмосфере CO₂

Изучение циркуляции антител к ВПГ-II (IgG) показало, что частота заболевания ВПГ-II у больных инфильтративным легочным туберкулезом (78.9%) примерно в два раза выше, чем у здоровых лиц (около 40%). Данные по фиброзно-кавернозному туберкулезу показывают еще более высокие цифры циркулирующих маркеров ВПГ-II инфекции - более 90% больных имели повышенную частоту выявления IgG. Исходя из этого можно предположить, что больные туберкулезом легких являются популяцией, предрасположенной к инфицированию и персистенции ВПГ-II.

Исследования индекса цитотоксичности у лиц с различной продолжительностью легочного туберкулеза выявили угнетение активности ЕКК, преимущественно наблюдаемое под действием рецидивирующей инфекции ВПГ-II.

Таблица 1

**Индекс цитотоксичности несенсибилизированных лимфоцитов
(ЕКК-активность)**

Группа	n	Индекс	цитотоксичности ЕКК, %
		4-часовая инкубация	16-часовая инкубация
Доноры без ВПГ-II	23	37.4±3.1	42.1±4.8
Лица без туберкулеза с рецидивом ВПГ-II	6	24.7±4.8	27.8±5.3
Больные легочным туберку- лезом без ВПГ-II (длительность инфекции до 1 года)	6	34.1±3.3	39.4±4.6
Больные легочным туберку- лезом без ВПГ-II (длительность инфекции до 10 лет)	7	29.8±4.4	32.8±3.2

Больные легочным туберкулезом без ВПГ-II (длительность инфекции более 10 лет)	3	29.1±6.3	35.3±5.6
Больные легочным туберкулезом (длительность инфекции до 1 года) с повышенным титром IgG	18	30.9±2.2	34.8±3.9
Больные легочным туберкулезом (длительность инфекции до 10 лет) с повышенным титром IgG	21	29.7±3.3	31.4±4.2
Больные легочным туберкулезом (длительность инфекции более 10 лет) с повышенным титром IgG	5	27.6±5.0	29.7±4.1
Больные легочным туберкулезом (с различной длительностью туберкулеза) с рецидивом ВПГ-II	7	18.1±2.4*	23.5±3.3*

Примечание. Достоверно по сравнению с контролем, * $p < 0.05$

Как видно из табл. 1, выраженная тенденция ($p < 0.1$) к снижению индекса цитотоксичности клеток с ЕКК активностью наблюдается в группе у пациентов с рецидивами ВПГ-II инфекции без туберкулезной патологии. При сопутствующей туберкулезной патологии снижение индекса цитотоксичности становится достоверным.

Проведенные исследования выявили иммуносупрессивное действие на естественную резистентность как туберкулезного процесса, так и герпесвирусной инфекции. Показано, что оба инфекционных процесса могут дополнять иммуносупрессию и при рецидивах ВПГ-II у больных с хроническим туберкулезом легких, цитотоксический индекс активности ЕКК снижается более чем в два раза. Однако главную роль в угнетении активности ЕКК играет рецидивирующая ВПГ-II инфекция. Это продемонстрировано результатами анализа в группе больных легочным туберкулезом без инфекции ВПГ-II с длительностью инфекции более 10 лет. Приведенные данные показали, что несмотря на длительное хроническое течение туберкулеза снижение индекса цитотоксичности незначительно и по абсолютным значениям даже менее выражено, чем у лиц с рецидивом ВПГ-II инфекции, но без туберкулезной патологии.

Исследование количественных изменений циркулирующих CD56+ клеток (табл 2) показало отсутствие достоверных изменений их числа во всех исследуемых группах. Однако выявлена выраженная тенденция ($p < 0.1$) в группе больных туберкулезом легких с рецидивами ВПГ-II

Таблица 2

Количественные изменения CD56+ клеток

Группа	n	Количество CD56 + клеток, тыс/мл
Доноры	23	58.4±7.1
Лица без туберкулеза с рецидивом ВПГ-II	6	44.3±9.8
Больные с легочным туберкулезом до 1 года	6	55.6±12.1
Больные с легочным туберкулезом свыше 10 лет	10	49.1±10.3
Больные с легочным туберкулезом до 1 года и ВПГ-II (ремиссия)	20	45.1±9.7
Больные легочным туберкулезом свыше 10 лет и ВПГ-II (ремиссия)	5	39.7±9.8
Больные легочным туберкулезом и ВПГ-II (рецидив)	7	33.9±7.5

Инфекция ВПГ-II имеет весьма широкое распространение среди больных легочным туберкулезом в Армении. Наличие вирусемии как важного этапа более злокачественного течения туберкулезной инфекции подтверждено достоверными данными снижения индекса цитотоксичности клеток с ЕКК активностью у больных с легочным туберкулезом вне зависимости от продолжительности процесса при сопутствующих рецидивах ВПГ-II. Выраженная тенденция к уменьшению количества CD56+ клеток говорит о снижении функциональной активности этого важного звена естественной резистентности. В пользу значительного вклада ВПГ-II инфекции в нарушение естественной резистентности говорит и значительное снижение исследуемых показателей у лиц без туберкулезной патологии, но с рецидивами ВПГ-II.

Итак, на основании полученных данных можно утверждать, что главным фактором в развивающемся дефиците естественного киллерного звена иммунного ответа в Армении у больных легочным туберкулезом является герпесвирусная инфекция II типа. Резкое уменьшение цитотоксического индекса ЕКК при ВПГ-II указывает, что герпесвирусная инфекция является основной причиной иммунодефицита. В то же время недостоверное снижение числа CD56+ клеток, наблюдаемое при рецидивах ВПГ-II инфекции, позволяет предполагать, что в основе этого процесса лежит главным образом хроническое течение туберкулеза.

Противотуберкулезной клинический диспансер МЗ РА

Литература

1. Шубладзе А. К., Маевская Т. М. Герпес. М. 1971. 237 с.
2. Barinski I. F.- Virol. Rev. 1993. V. 5 P. 1-21
3. IARC Working group. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. V. 70. IARC. Lyon. France. 1997.
4. Lopez C., Roizman B., editors. Human herpesvirus infection. Pathogenesis, diagnosis and treatment. N.Y. Raven Press. 1986.
5. Kinghorn G. K. - J. Med. Virol. 1993. Suppl. 1. P. 33-8.
6. Raj Narain, Krishnamurthy M.S., Mayurnath S., Gopalan B.N.- Indian Journal of Tuberculosis. 1984. V. 31. P. 109-113.
7. Львов Н. Д., Никитина А. А., Свешников П. Г. и др.- Вопр. вирусологии. 1991. N. 4 С. 315-318.
8. Львов Н. Д., Мельниченко А. В., Львов Д. Н., Никитина А. А. - Вопр. вирусологии. 2000. N5 С. 7-13.
9. Гордиенко С. М. - Лабораторное дело. 1983. N9. С. 45-48.

Մ. Ա. Կարալյան

II տիպի հերպեսվիրուսի պերսիստենցիայի ազդեցությունը բնական քիլերային բջիջների վրա թոքային տուբերկուլյոզով հիվանդների մոտ

Մեր կողմից ցույց է տրվել, որ Հայաստանում հասարակ հերպես վիրուս II-ի (ՀՀՎ-II) ինֆեկցիան ունի լայն տարածում թոքային տուբերկուլյոզով հիվանդների մոտ: Իմուն պատասխանի բնական քիլերային (ԲՔ) օղակի զարգացող անբավարարության մեջ գլխավոր գործոնը հանդիսանում է ՀՀՎ-II: ՀՀՎ-II-ի ժամանակ ԲՔ բջիջների ցիտոտոքսիկ ինդեքսի կտրուկ նվազումը ցույց է տալիս, որ հերպեսվիրուսային ինֆեկցիան հանդիսանում է իմունային անբավարարության հիմնական պատճառը թոքային տուբերկուլյոզով հիվանդների մոտ: Միաժամանակ *CD56+* բջիջների քանակի ոչ հավաստի նվազումը, որը դիտվում է ՀՀՎ-II ինֆեկցիայի ռեցիդիվների ժամանակ, թույլ է տալիս ենթադրել, որ այս պրոցեսի հիմքում գլխավորապես ընկած է տուբերկուլյոզի քրոնիկ ընթացքը: