

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616-002.5-06:616.98:578.825.11]+616-092:612.017.1]-078.33

ЕСТЕСТВЕННО-КИЛЛЕРНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ И ГЕРПЕС-ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

М. А. КАРАЛЯН, С. М. СТЕПАНЯН, А. К. УЛУМЯН, Э. Т. КАРАПЕТЯН

Республиканский противотуберкулезный клинический диспансер Минздрава Республики Армения

В настоящее время примерно 30% человечества инфицированы микобактериями туберкулеза [4]. Вместе с тем из массы инфицированных микобактериями людей болеют немногие. Иммунопатогенетические механизмы, приводящие к манифестации туберкулезной инфекции, до настоящего времени изучены недостаточно полно.

Известно, что иммунодефицитные состояния при туберкулезной инфекции не только являются следствием туберкулеза, но и служат контролем

эффективности лечения и прогноза заболевания, а также показанием к назначению иммунокорректоров.

Иммунодефицит при туберкулезном процессе не только приводит к увеличению опасности заболеваний оппортунистическими инфекциями, но и увеличивает число случаев перехода туберкулеза в хронические или более опасные формы.

Естественные киллерные клетки (ЕКК) — лимфоциты, оказывающие без предварительной сенси-

Таблица 1

Изменение количественных ($CD56^+$) и функциональных показателей клеток с естественно-киллерной активностью при различных формах туберкулезного процесса

Диагноз	n	Активность ЕКК, %		Количество $CD56^+$ -клеток, тыс./мл
		4 ч инкубации	16 ч инкубации	
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*
Туберкулезный менингоэнцефалит	8	21,6 ± 2,7*	25,1 ± 2,1*	35,5 ± 2,8*
Доноры	31	37,4 ± 3,1	42,1 ± 4,8	58,4 ± 7,7

Примечание. * — $p < 0,05$.

билизации антивирусное и антибактериальное действие и играющие важную роль в антибактериальном иммунном ответе. Помимо своего прямого цитотоксического действия, ЕКК при туберкулезе играют важную роль в ответе на инфекцию, продуцируя интерферон- γ (ИФН- γ) [7] и оказывая регуляторное действие на различные популяции лимфоцитов [9].

Целью данной работы было исследование состояния ЕКК (количественное и функциональное), установление корреляции между иммунодефицитом естественно-киллерного звена, частотой активизации инфекции вирусом простого герпеса (ВПГ) типа 1 (ВПГ-1) и наличием инфекции ВПГ типа 2 (ВПГ-2). Для количественного исследования нами были выбраны $CD56^+$ -клетки как более специфические маркеры естественных киллеров [8].

Проанализированы данные 105 больных с диагнозом туберкулеза различных локализаций, поступивших в Республиканский противотуберкулезный клинический диспансер с 2002 по 2005 г.

Популяцию ЕКК определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью набора моноклональных антител к популяции лимфоцитов $CD56$, используя люминесцентный микроскоп.

Функциональную активность ЕКК изучали по цитотоксическому действию (ЦТД) ЕКК в условиях *in vitro*. Индекс цитотоксичности ЕКК определяли по методу [1], основанному на способности ЕКК оказывать без предварительной сенсибилизации цитотоксическое действие на различные клетки-мишени. В качестве контроля использована кровь клинически здоровых доноров. ЦТД ЕКК изучали при инкубации ЕКК в течение 4 и 16 ч в атмосфере CO_2 . Определение титра антител к ВПГ-1 и ВПГ-2 в крови больных было проведено с помощью стандартного иммуноферментного анализа.

Согласно полученным данным, 77,1% больных туберкулезом различных локализаций являются носителями персистентной ВПГ-2-инфекции, тогда как среди практически здоровых лиц инфицированность ниже более чем в 2 раза (36,5%). В табл. 1 приведены основные данные по количественным показателям клеток $CD56^+$ и функциональному состоянию клеток с естественно-киллерной активностью.

Как следует из табл. 1, при наличии фиброзно-кавернозного туберкулеза происходит некоторое снижение функциональной активности клеток с

естественно-киллерной активностью. При диссеминированном туберкулезе и туберкулезном менингоэнцефалите все показатели (как количественные, так и функциональные) становятся достоверными по сравнению с аналогичными показателями лиц из группы доноров.

В табл. 2 приведены данные по изменению количественных показателей $CD56^+$ -клеток в зависимости от длительности течения туберкулезного процесса и наличия/отсутствия инфекции ВПГ-1 и ВПГ-2.

Как следует из табл. 2, в группах с туберкулезным менингоэнцефалитом и у больных легочным туберкулезом с рецидивирующей формой инфекции ВПГ-2 количественные показатели $CD56^+$ -клеток снижены по сравнению с таковыми доноров. У больных легочным туберкулезом со стажем заболевания свыше 10 лет и наличием в анамнезе ВПГ-2-инфекции отмечена тенденция к снижению данного показателя.

На основании полученных данных нами проведен корреляционный анализ основных изучаемых показателей. Результаты анализа приведены в табл. 3. Нами показана умеренная обратная корреляция между активностью ЕКК и активизацией инфекции ВПГ-1 и наличием в анамнезе инфекции ВПГ-2. Выраженная обратная корреляция наблюдается между количеством $CD56^+$ -клеток и герпес-вирусными инфекциями (см. табл. 3).

На рисунке приведена дендрограмма кластер-анализа изменений основных показателей иммунной системы и титров IgM и IgG ВПГ-1 и ВПГ-2 в крови больных туберкулезом различных локализаций и у доноров.

Дендрограмма иерархического анализа идентифицирует сходные группы случаев, основанные на выбранных характеристиках. Как следует из приведенной дендрограммы, снижение естественно-киллерной активности и уменьшение $CD56^+$ -клеток, а также активизация инфекций ВПГ-1 и ВПГ-2 выражены при диссеминированном туберкулезе и туберкулезном менингоэнцефалите. Сходство именно этих двух тяжелых форм туберкулезного процесса (по изученным показателям) указывает на неслучайный характер сочетания иммунодефицитно-

Таблица 2

Количественные изменения $CD56^+$ -клеток у больных туберкулезом различных локализаций

Группа	Количество $CD56^+$ -клеток, тыс./мл
Доноры	58,4 ± 7,7
Лица без туберкулеза с активацией ВПГ-1	53,1 ± 4,9
Лица без туберкулеза с рецидивом ВПГ-2	44,3 ± 9,8
Больные легочным туберкулезом до 1 года	55,6 ± 12,1
Больные легочным туберкулезом свыше 10 лет	49,1 ± 10,3
Больные легочным туберкулезом до 1 года и ВПГ-2 (ремиссия)	45,1 ± 9,7
Больные легочным туберкулезом свыше 10 лет и ВПГ-2 (ремиссия)	39,7 ± 9,8
Больные легочным туберкулезом и ВПГ-2 (рецидив)	33,9 ± 7,5*
Больные туберкулезным менингоэнцефалитом с активацией ВПГ-1	35,5 ± 2,8*

Примечание. * — достоверно по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Таблица 3

Показатель	Корреляция между показателями						
	количество CD56 ⁺	активность ЕКК 4 ч	активность ЕКК 16 ч	IgG ВПГ-1	с активацией ВПГ-1, %	IgG ВПГ-2	с инфекцией ВПГ-2, %
Количество CD56 ⁺ -клеток		0,953	0,894	-0,649	-0,885	-0,068	-0,890
Активность ЕКК 4 ч	0,953		0,986	-0,463	-0,706	0,185	-0,717
Активность ЕКК 16 ч	0,894	0,986		-0,333	-0,596	0,285	-0,611
IgG ВПГ-1	-0,649	-0,463	-0,333		0,787	0,596	0,815
С активацией ВПГ-1, %	-0,885	-0,706	-0,596	0,787		0,473	0,996
IgG ВПГ-2	-0,068	0,185	0,285	0,596	0,473		0,496
С инфекцией ВПГ-2, %	-0,890	-0,717	-0,611	0,815	0,996		

го состояния естественно-киллерного звена, активизации инфекций ВПГ-1 и ВПГ-2 и тяжести туберкулезного процесса.

Как известно, противотуберкулезную реакцию инициируют мононуклеары крови, вырабатывающие интерлейкин-12 (ИЛ-12) в ответ на инфекцию ряда микроорганизмов, в том числе и *Mycobacterium tuberculosis*. Ранняя продукция ИЛ-12 в ответ на инфекцию является ключевым процессом активации ЕКК. Вместе с тем стимул к продукции интерферона, который ЕКК получают от ИЛ-12, определяет характер последующего специфического иммунного ответа как клеточно-опосредованного [4].

Таким образом, присутствие ИЛ-12 обеспечивается его продукцией макрофагами, а ИФН-γ — естественными киллерами [7], активированными в раннюю фазу в ответ на внутриклеточно паразитирующие бактерии и вирусы.

Известно, что герпес-вирусы обладают иммuno-супрессионной активностью и способны вызывать вторичный иммунодефицит [2]; в частности, они способны снижать экспрессию антигенов МНС I и II классов, адгезионных молекул ICAM-1, а аналогичный эффект наблюдается у больных туберкулезом [6].

Ранее нами показано чрезвычайно широкое распространение активизации латентной инфекции ВПГ-1 у больных с различными формами туберкулеза и учащение активизации инфекции ВПГ-1 у этого же контингента. Так, титр антител к герпес-вирусу выше 0,9 ЕД/мл наблюдается у 92% больных туберкулезом различных форм и только у 39% лиц в контрольной группе (без туберкулезной инфекции). В статье [2] были представлены возможные проявления инфекции ВПГ при туберкулезном процессе. Первое — на фоне ослабленной туберкулезом иммунной системы активизируется инфекция ВПГ-1 и возникает поражение ЦНС — энцефалит. Второе — ослабление

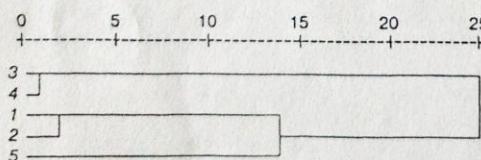
иммунитета является выражением инфекции ВПГ, и на этом фоне развивается туберкулезный менингоэнцефалит. Третье — сочетанное действие обеих инфекций.

ЕКК являются одним из важнейших звеньев противогерпесвирусной защиты [2], что объясняет причину обратной корреляции между активностью ЕКК и активацией инфекции ВПГ-1. Как известно [5], 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 развиться генерализованная форма герпетической инфекции. Очевидно, что в данном случае патология естественно-киллерного звена является результатом туберкулезного процесса. В свою очередь инфекция герпес-вирусов способна блокировать ряд эффектов всей системы интерферона; при этом показано, что продукция ИФН-γ не является опосредованной другими клетками иммунной системы, а является результатом прямого взаимодействия CD56⁺-клеток с микобактериями туберкулеза [7]. Без активации интерфероном становятся неэффективными и ряд противотуберкулезных реакций иммунной системы [3]. Последнее может объяснить особо тяжелые случаи туберкулеза, сочетающиеся с активацией инфекции ВПГ-1 и/или наличием в анамнезе инфекции ВПГ-2 (диссеминированный туберкулез и туберкулезный менингоэнцефалит).

Заключение

Туберкулезная инфекция служит фоном, на котором проявляется герпес-вирусная инфекция, а активация герпес-вирусной инфекции приводит к углублению иммунодефицитного состояния и возникновению атипичных и тяжелых форм туберкулеза.

С одной стороны, иммунодепрессия является фоном для рецидивов герпес-вирусной инфекции, с другой — активация герпес-вирусов усугубляет имеющуюся иммунодепрессию. Следует учитывать и тот фактор, что активация инфекции ВПГ-1 или наличие инфекции ВПГ-2 может явиться индикатором возможного осложнения основного туберкулезного заболевания.



Дендrogramма корреляционного анализа изученных показателей.

1 — инфильтративный туберкулез, 2 — фиброзно-кавернозный туберкулез, 3 — диссеминированный туберкулез, 4 — туберкулезный менингоэнцефалит, 5 — доноры.