

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПОЄДНАНОЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА ТУБЕРКУЛЬОЗУ

М.В. Смілянська¹, П.І. Потейко², С.Д. Перемот¹

¹ Інститут мікробіології та імунології імені І.І.Мечникова, Харків, Україна

² Харківська медична академія післядипломної освіти

РЕЗЮМЕ

В роботі доведено вагомий вплив цитомегаловірусної інфекції на формування імунодефіцитного стану, перебіг та наслідки туберкульозного процесу. Інфікованість цитомегаловірусної інфекції (ЦМВ) хворих на туберкульоз легенів склала 83,9%, а у хворих з найбільш тяжкими і небезпечними формами туберкульозу досягла 100%. Наявність синдрому вторинного імунодефіциту (ВІД) за лабораторними ознаками діагностували у 100% хворих на туберкульоз та ЦМВІ. Авторами запропоновано спосіб комплексного лікування туберкульозу з урахуванням вірусної персистенції.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: поєднання цитомегаловірусної інфекції та туберкульозу, вплив на тяжкість та перебіг

Постановка проблеми у загальному вигляді. Інфекційні хвороби, особливо в останні роки, стали займати одне з ведучих місць серед захворювань людини. В умовах соціально-економічних перебудов, погіршення екологічної ситуації більшість інфекційних хвороб набули тяжкого перебігу з нерідким смертельним наслідком. Щороку у світі виявляють від 7 до 10 млн. чоловік, що вперше захворіли на туберкульоз, з яких близько 3 млн. помирають [2]. В Україні, де з 1995 року зареєстровано епідемію туберкульозу, протягом останніх 10-ти років рівень захворюваності на туберкульоз зріс у 2 рази і у 2002 році дорівнював показнику 75,6 на 100 тис. населення. Смертність від туберкульозу і хворобливості значною мірою залежить від ефективності лікувальних заходів, інфікованість і захворюваність – від профілактичних заходів [3, 5]. Якщо система боротьби з туберкульозом не набуде позитивних змін, то за прогнозами фахівців, за період 2000-2020 років у світі буде зареєстровано майже 1 мільярд інфікованих, 200 мільйонів людей захворіють на туберкульоз, а близько 40-а мільйонів помре від цього захворювання [1, 2].

Зв'язок проблеми із важливими науковими завданнями. Робота зв'язана з науково-дослідною роботою, що затверджена АМН України у відповідності з Постановою Кабінету Міністрів України від 23.04.99. № 667 „Про комплексні заходи боротьби з туберкульозом”.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. В останні роки в розвитку і взаємовідносинах між туберкульозом і іншими хронічними легеневими і позалегеновими захворюваннями спостерігаються досить різноманітні і складні поєднання, в результаті цього формуються нові комплексні картини хвороб, які не тільки складніше розпізнаються, але і схеми протитуберкульозної терапії, що традиційно застосовуються, виявляються не

ефективними. У всіх випадках розвитку туберкульозу на тлі інших захворювань і, навпаки - розвитку захворювань на тлі туберкульозу, його перебіг і прогноз моделюються так само, як і він моделює перебіг і прогноз іншого інфекційного процесу [2]. В таких випадках постають питання: чи існує причинний зв'язок між туберкульозом і іншими захворюваннями; яке із захворювань на даному етапі одночасного перебігу є ведучим, і як різноманітні взаємовідносини обох захворювань впливають на загальний прогноз і т.д.? Особливо це стосується ВІЛ та ЦМВ, адже хворі на СНІД та ЦМВІ складають групу підвищеного ризику захворювання на туберкульоз [6, 7].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Дослідження вчених в основному спрямовані на визначення конкретних порушень імунітету, які призводять до розвитку клінічних проявів або ЦМВІ, або туберкульозу і ступеню їх впливу на перебіг, або ж вірусного, чи бактеріального процесу. Таких робіт достатньо велика кількість як в області вірусології, так і в області фтизіатрії [4, 9]. Відсутність досліджень спрямованих на визначення особливостей поєданої патології спокусила нас до вивчення клінічної характеристики хворих на туберкульоз і ЦМВІ та розробки рекомендацій щодо лікування та профілактики таких хворих.

Метою даної роботи є вивчення клініко-імунологічних особливостей перебігу туберкульозу на тлі цитомегаловірусної інфекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 62 хворих (середній вік 33,4±1,6 роки) на різні форми легеневого туберкульозу, що знаходились на лікуванні в ТМО „Фтизіатрія” на базі кафедри фтизіатрії та пульмонології ХМАПО.

Хворі на туберкульоз за клінічними фор-

мами були розподілені слідувачим чином: інфільтративний туберкульоз легенів - 47; дисемінований туберкульоз - 4; вогнищевий туберкульоз - 1; фіброзно-кавернозний туберкульоз - 6; казеозна пневмонія - 4. Розподіл хворих в залежності від типу туберкульозного процесу був такий: вперше діагностований туберкульоз (ВДТ) - 75 %, рецидив туберкульозу (РТБ) - 17 %, хронічний туберкульоз (ХТБ) - 8 %. Серед обстежених переважали хворі з вперше діагностованим туберкульозом легень. Абсолютна більшість хворих мала бактеріовиділення (МБТ+) та порожнини розпаду в легенях. Так (МБТ+) спостерігалось у 95 %, (МБТ -) - у 5 %, розпад легеневої тканини (Дестр+) у 95 % хворих і у 4 % процес не супроводжувався деструкцією легеневої тканини. Поодинокі зони розпаду зустрічалися у 39 %, чисельні - у 61 % хворих.

У зв'язку з тим, що клінічна і лабораторна характеристика туберкульозного процесу, а також вихід процесу та ефективність лікування залежать від об'єму патоморфологічних змін в легенях, ми вважали за доцільне виділити чотири підгрупи хворих в залежності від площі поширення пошкоджень і наявності порожнин розпаду в легенях. До I підгрупи віднесли хворих з малими формами туберкульозу легень - об'єм пошкодженої легеневої тканини до 2-х сегментів, без порожнин розпаду; до II підгрупи - з об'ємом пошкодження легеневої тканини до 4-х сегментів і сумарним об'ємом порожнин розпаду до 10 см³; до III підгрупи - з об'ємом пошкодження легеневої тканини, який становить більше 4-х сегментів і сумарним об'ємом порожнин розпаду від 10 до 50 см³; і до IV підгрупи - з об'ємом пошкодження легеневої тканини, який перевищує 4 сегменти та сумарним об'ємом порожнин розпаду, більшим за 50 см³. I підгрупа становила 5 %, II - 47 %, III - 26 % і IV - 22 % хворих. За цими даними, переважну більшість становили хворі з об'ємом пошкодження легеневої тканини до 4-х сегментів з дрібними і середньої величини порожнинами розпаду (сумарний об'єм до 10 см³).

Контрольну групу склали співставні за віком та статтю 20 осіб, у яких були відсутні клінічні та рентгенологічні ознаки туберкульозу.

Всім хворим на туберкульоз та контрольній групі було проведено комплексне клінічне обстеження. обов'язковими методами були: рентгенографія грудної клітини, бактеріологічне дослідження, загальноклінічне дослідження крові та сечі. Проводили також імунологічні, вірусологічні та серологічні дослідження крові та сечі.

Для діагностики первинної або рецидивуючої цитомегаловірусної інфекції використовували тест-систему "ВектоЦМВ-IgG-стрип" і "ВектоЦМВ-IgM-стрип" (ЗАТ "Вектор-Бест", Кольцово).

Для виявлення антигена ЦМВ в сечі і в лімфоцитах крові застосовували метод флюоресцюючих антитіл (МФА) з використанням тест-системи "ЦитоМоноСкан" (ЗАО "ЛАБдіагностика", м. Москва). Реакції проводили у відповідності з інструкціями до тест-систем.

Ми застосовували двоетапний принцип оцінки імунного статусу. На першому етапі виявляли „грубі" дефекти імунітету за допомогою орієнтуючих тестів, до яких належать: визначення Т- та В-лімфоцитів в периферійній крові за допомогою моноклональних антитіл (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 фірми „Сорбент Ltd", Москва); вимір концентрації сироваткових імуноглобулінів А, G, М; визначення фагоцитарної активності макрофагів. До тестів другого рівня ми відносили всі тести, які дозволяють оцінити функціональну активність Т- та В-лімфоцитів, НК-клітин, фагоцитів, виявлення ЦІК в сироватці, оцінку фагоцитарного індексу, ППН з різними антигенами. Аналіз імунограм проводили з використанням коефіцієнту діагностичної цінності отриманих показників (Земсков А.М., 1995 р.) [8].

Статистична обробка результатів дослідження була проведена за допомогою пакету програм для медико-біологічних досліджень з використанням методу варіаційної статистики, кореляційного, дисперсного та дискретно-динамічного аналізу. Був використаний пакет програм, адаптованих для медико-біологічних досліджень.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У хворих на туберкульоз та хворих контрольної групи виявлені як специфічні антитіла до ЦМВ, так і антиген ЦМВ. Інфікованість ЦМВ хворих на туберкульоз встановлена дуже висока і склала 83,9 %, що перевищує відсоток інфікованості у групі контролю в 2,1 рази. Безумовно такі високі цифри інфікованості можуть свідчити про тісний зв'язок цих двох інфекцій.

При аналізі форми перебігу ЦМВІ у хворих на туберкульоз встановлено, що кожний третій хворий має загострення ЦМВІ. У цих хворих виявляються ЦМВ-IgM, що є показниками загострення або первинної ЦМВІ. Якщо ж враховувати і осіб з високими показниками ЦМВ-IgG, то майже у половини хворих на туберкульоз зустрічається гостра форма ЦМВІ. Майже у кожного другого

хворого на туберкульоз виявляються і АТ-ЦМВ, і АГ-ЦМВ, що свідчить про наявність продуктивного інфекційного процесу. Привертає на себе увагу той факт, що в 38,5% хворих антиген ЦМВ детектован у лейкоци-

тах крові. Персистуючий у клітинах крові ЦМВ може викликати дисбаланс імунної відповіді не тільки специфічної, а можливо і неспецифічної (фагоцитоз).

Таблиця 1

Виявлення маркерів ЦМВІ у хворих на туберкульоз

Маркери ЦМВІ	Хворі на туберкульоз		Контрольна група	
	абс.чис.	(% ± m)	абс.чис.	(% ± m)
АТ ЦМВ	48	78,6±0,1	8	40±0,9
АГ ЦМВ	35	57,4±0,2	3	15±1,2
АТ + АГ ЦМВ	31	50,8±0,5	3	15±1,2
АТ без АГ	17	27,9±0,7	5	25±1,0
АГ без АТ	4	6,56±1,0	-	-
Всього інфікованих	52	83,9±0,2	8	40±0,6
Всього обстежено	62		20	

Таким чином, виявляючи тільки АГ, чи тільки АТ ми можемо "загубити" близько 30% інфікованих. Тому, вважаємо необхідним виявляти у кожного обстеженого АТ і АГ ЦМВ одночасно.

При вивченні показників клітинного імунітету при таких інфекціях як цитомегалія і туберкульоз, ведучим є розвиток синдрому вторинного імунодефіциту (ВІД). Наявність ВІД по лабораторним показникам діагностували при зниженні двох і більше кількісних показників імунітету або одного і більше показників функціональної активності Т-клітин нижче норми. У відповідності до вказаних критеріїв, наявність синдрому ВІД за лабораторними ознаками діагностували у 100% хворих на туберкульоз і ЦМВІ. Причому, при порівнянні типу імуносупресії в групах хворих на туберкульоз, ЦМВІ і при поєднаній інфекції (туберкульоз і ЦМВІ) відмічено, що тип імуносупресії практично співпадав у групах хворих на мікст-інфекцію і хворих лише ЦМВІ. Можна припустити, що активація мікобактерій туберкульозу пов'язана із станом вираженої імунодепресії у інфікованих ЦМВ осіб. Дефект функціональної активності лімфоцитів обумовлений преактивацією Т-клітинної ланки персистуючим в них ЦМВ і зниженням відповіді на послідуочу антигенну дію МБТ, що відображає стан анергії Т-клітин. Персистенцією ЦМВ в клітинах мононуклеарно-фагоцитарної системи може пояснюватися і факт зниження природньої резистентності органі-

зму при туберкульозі. Наявністю в мононуклеарних фагоцитах ЦМВ пояснюється зниження їх активності, зокрема незавершеність фагоцитозу. Також феномен імунологічного відхилення, коли високе антитілоутворення пригнічує клітинний імунітет, який відмічається в групі дітей хворих на туберкульоз і ЦМВІ, може бути пов'язаний із синтезом специфічних антицитомегаловірусних анти-тіл.

В цілому, у досліджуваних хворих поєднаною інфекцією, відмічається антигеніндукована імуносупресія, тобто пригнічення імунної відповіді, що обумовлене персистенцією ЦМВ, який специфічно сповільнює імунне запалення проти себе (специфічна імуносупресія) і неспецифічно - проти мікобактерій туберкульозу (неспецифічна імуносупресія). Це необхідно враховувати при проведенні імунореабілітації хворих на туберкульоз.

Проаналізовано залежність типу туберкульозного процесу від супутньої ЦМВІ. Інфікованість ЦМВ в групах хворих з рецидивним і хронічним туберкульозом досягала 100% і достовірно відрізнялась від показників в групі з вперше діагностованим туберкульозом (p<0,01). У зв'язку з цим ЦМВІ можна розглядати як фактор ризику рецидиву туберкульозу і переходу його в хронічну форму.

Дані про частоту ЦМВІ у хворих з різними формами туберкульозу легень наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Частота ЦМВІ у хворих з різними формами туберкульозу легень

Клінічна форма туберкульозу	Інфіковані ЦМВ	
	Абс.ч.	%, ± m
Дисемінований туберкульоз	4	(100-5,7)
Вогнищевий туберкульоз	1	(25±25)
Інфільтративний туберкульоз	47	(80±5,2)
Казеозна пневмонія	4	(100-5,7)
Фіброзно-кавернозний туберкульоз	6	(100-4,4)
Ітого	62	

Із даних таблиці 2 видно, що у хворих з найбільш тяжкими і небезпечними формами туберкульозу інфікованість ЦМВ досягла 100%, у хворих на інфільтративний та вогнищевий туберкульоз вона була достовірно нижчою ($p < 0,05$).

Дані про частоту ЦМВІ у хворих з різним об'ємом патоморфологічних змін в легенях наведені в таблиці 3. Як видно із таблиці, найбільш часто (94-95%) ЦМВІ зустрічалась

у хворих з великою поширеністю туберкульозного процесу (більше 4 сегментів) і з наявністю, як правило, великих порожнин розпаду ($p < 0,05$).

У зв'язку з тим, що ЦМВІ зустрічається у 100% випадків у хворих з найбільш тяжкими та небезпечними в епідемічному плані формами туберкульозу її можна розглядати як фактор ризику його рецидиву та переходу в хронічну форму.

Таблиця 3

Частота ЦМВІ у хворих з різним об'ємом патоморфологічних змін в легенях

Підгрупи хворих	Інфіковані ЦМВ	
	Абс.ч.	% , ± m
I (n = 4)	1	(25±25,0)
II (n = 36)	26	(72±7,4)
III (n = 20)	19	(95±5,0)
IV (n = 17)	16	(94-5,9)
Ітого	62	

При проведенні аналізу віддалених результатів лікування (на протязі трьох років спостереження) було встановлено, що в групі хворих сполученою патологією (ЦМВІ+ТБ) число померлих склало (23,3±5,3)%, тоді як в групі хворих лише на ТБ смертності не було. Отримані дані про взаємозв'язок ЦМВІ та лікарської резистентності МБТ. Відмічено, що динаміка показників ЦМВІ може слугувати критерієм ефективності цілого ряду патогенетичних засобів.

Одноточна наявність туберкульозу легень та цитомегаловірусної інфекції потребує і особливої терапевтичної тактики. Проведеними попередніми дослідженнями показано, що включення антицитомегаловірусного імуноглобуліну в комплекс лікувальних мір у хворих на туберкульоз легень сприяє достовірному підвищенню ефективності лікування.

ВИСНОВКИ

1. Встановлений високий рівень інфікованості цитомегаловірусом хворих на туберкульоз.
2. Кожен третій хворий на туберкульоз має загострення цитомегаловірусної інфекції, майже у кожного другого виявляється

ЛІТЕРАТУРА

1. Мельник В.М. // Мистецтво лікування.- 2003. - № 4 (4).- С.35-41
2. Мельник В.М. // Укр.пульмонол. журнал. - 1999. - № 3. - С.61-63
3. Петренко В.І. // Мистецтво лікування.- 2003.- № 4 (4) .- С.41-46
4. Рахманова Л.Г., Ісаков В.А., Чайка Н.А. Цитомегаловірусна інфекція і СНІД. - Л., 1990.- 64 с.
5. Фещенко Ю.И., Мельник В.М. // Укр. пульмонол. Журнал. - 1997. - № 3. - С. 5-8.
6. Фещенко Ю.И., Поддубный А.Ф., Куничкина С.А. др//Проблеми туберкулеза. -1997.-№4.-С.55-57.
7. ВІЛ-Інфекція: клініка, діагностика і лікування/Під ред.В.В.Покровського. -М.:Медицина. - 2000. - 490 с.
8. Клінічна імунологія / Під ред. А.В.Караулова, М.: МІА. - 1999. - 603 с.
9. Barnes P.F., Davidson P.D.//Tuberculosis.The Med. Clin. of North Am.-1993.-Vol.77.-№6. -P.1369-78.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЧЕТАННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛЕЗА

М.В. Смелянская¹, П.И. Потейко², С.Д. Перемот²

¹Институт микробиологии и иммунологии им.И.И.Мечникова, Харьков, Украина

²Харьковская медицинская академия последипломного образования

РЕЗЮМЕ

В работе доказано существенное влияние цитомегаловирусной инфекции на формирование иммунодефицитного состояния, течение и исход туберкулезного процесса. Инфицированность цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) больных туберкулезом легких составила 83,9%, а у больных с наиболее тяжелыми и опасными формами туберкулеза составила 100%. Наличие синдрома вторичного иммунодефицита (ВИД) по лабораторным показателям диагностировали у 100% больных туберкулезом и ЦМВИ. Авторами предложен способ комплексного лечения туберкулеза с учетом вирусной персистенции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сочетание цитомегаловирусной инфекции и туберкулеза, влияние на течение и исход

CLINICAL IMMUNOLOGY ASPECTS COMBINATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AND TUBERCULOSIS

M.V. Smelyanskaya¹, P.I. Poteyko², S.D. Peremot¹

¹Mechnikov Institute of microbiology and immunology, Kharkov, Ukraine

²Kharkov medical academy of postgraduate educations

SUMMARY

In the article essential influence cytomegalovirus infections on formation immunodeficiency conditions, current and an outcome of tubercular process is proved. Rate of infectivity in CMV patients with a tuberculosis easy has made 83,9%, and at patients with the heaviest and tuberculosis dangerous forms has made 100%. Presence of a syndrome the KIND on laboratory parameters diagnosed for 100% of patients with a tuberculosis and HCMV. Authors offer a way of complex treatment of a tuberculosis in view of viral persistence.

KEY WORDS: combination of cytomegalovirus infection and tuberculosis