

2. Дисбаланс полягає в активації цитокінів Th2 лімфоцитів при неефективному лікуванні порівняно з хворими на початку лікування та пацієнтами з ефективним лікуванням: відсутність або низький рівень IFN- γ , нижчий рівень IL-2 при великій кількості IL-6 та значно більшій кількості IL-4.

3. Дисбаланс цитокінів Th1/Th2, які синтезуються як Т-лімфоцитами периферичної крові, так і альвеолярними макрофагами, ймовірно, потребує імунокорекції з призначенням препаратів IFN або IL-2.

Література

1. Kaufmann S.H. Protection against tuberculosis: cytokines, T cells, and macrophages // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – V. 61, Suppl. 2. – P. 54-58.
2. Buccheri S., Reljic R., Caccamo N. et al. IL-4 depletion enhances host resistance and passive IgA protection against tuberculosis infection in BALB/c mice // *Eur. J. Immunology.* – 2007. – V. 37, N 3. – P. 729-737.
3. Vidyarani M., Selvaraj P., Prabhu Anand et al. Interferon gamma (IFN γ) & Interleukin-4 (IL-4) gene variants & cytokine levels in pulmonary tuberculosis // *Ind. J. Med. Res.* – 2006. – V. 124, N 4. – P. 403-410.

CYTOKINE PROFILE OF T-LYMPHOCYTES FROM PERIPHERAL BLOOD AND BRONCHOALVEOLAR LAVAGE FLUID IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS DEPENDING ON TREATMENT RESULTS

A.V. Boyko, S.O. Cherenko

SUMMARY. In 30 patients with newly detected pulmonary tuberculosis with different treatment results and 10 healthy volunteers were determined TNF- α , IL-2, 4, 6 та IFN- γ in blood and bronchoalveolar lavage fluid (BAL) with standard commercial sets for direct immune-ferment analysis. In patients with treatment failure in comparison with patients at the start of the treatment was established misbalance of synthesis of cytokines by T-lymphocytes from peripheral blood and BAL. In the blood was not determined IFN- γ , quantity of this cytokine in BAL was decreased. The level of TNF, IL-2 in blood and BAL was decreased, levels of IL-6 and IL-4 were increased. It was determined in comparison with patients with effective treatment results low level, of IFN- γ , TNF, comparable – IL-2, increased – IL-6, and significantly increased – IL-4. Misbalance of cytokines Th1/Th2 needs immunocorrection with IFN or IL-2.

Key words: pulmonary tuberculosis, cytokines.

© Колектив авторів, 2008
УДК 616.24:576.858.13.

**В.С. Крутько, А.В. Стаднікова, П.І. Потейко, Т.В. Сокол, Л.В. Лебедь,
Т.В. Плитник, Т.О. Тимофеева**

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ, ЯКІ ІНФІКОВАНІ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСОМ

Харківська медична академія післядипломної освіти

У хворих на туберкульоз (ТБ) у поєднанні з цитомегаловірусною інфекцією (ЦМВІ) виявлена значніша імуносупресія, порівняно з хворими на ТБ, не інфікованими цитомегаловірусом (ЦМВ). Це свідчить про синергічний несприятливий вплив на організм поєднання туберкульозної й цитомегаловірусної інфекцій.

Ключові слова: туберкульоз легень, цитомегаловірусна інфекція, імунний статус.

Численними дослідженнями встановлено, що при ТБ легень спостерігається виражений імунодефіцит різного ступеня. Установлено також, що ступінь тяжкості й наслідки ТБ зумовлені ступенем

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

імунодефіцитного стану [1-3]. Імунодепресія спричиняє швидко прогресуючий перебіг ТБ, сприяє формуванню резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів [1-3]. Є дані про те, що ряд хронічних вірусних інфекцій формує довічну імуносупресію. До числа таких інфекцій належить ЦМВІ [4-6].

З огляду на високий ступінь інфікування ЦМВ хворих на ТБ (більше 90 %) і велику частоту активних форм ЦМВІ серед них (60 %), що було показано в наших попередніх роботах [7], було цікавим з'ясувати, які ланки імунного захисту при цьому порушені.

Метою роботи було вивчення особливостей імунітету у хворих на ТБ, які інфіковані ЦМВ.

Матеріали і методи

Спостерігали 78 хворих на ТБ легень, які перебували на стаціонарному лікуванні в міському клінічному протитуберкульозному диспансері м. Харкова (2001-2006 рр.). Переважали чоловіки (92 %) віком від 25 до 44 років (середній вік – 36,2±0,6 р.).

У всіх обстежених мав місце вперше діагностований інфільтративний ТБ легень. Переважали хворі з ураженням 2-4 легеневиx сегментів (69 %). Деструкція легеневої тканини визначалася в більшості хворих (97 %).

Усі пацієнти були мікобактеріовиділювачами за даними мікроскопії й посіву харкотиння на живильні середовища. При дослідженні антибіотикочутливості ме-

тодом абсолютних концентрацій у 30 хворих (38,5 %) були виділені штами МБТ, стійкі до протитуберкульозних препаратів. Частіше спостерігалася стійкість МБТ до ізоніазиду+рифампіцину+стрептоміцину – у 12 (15,4 %) осіб. Стійкість до ізоніазиду+стрептоміцину виявлена у 6 (7,7 %), до ізоніазиду – у 8 (10,3 %), до етамбутолу – у 4 (5,1 %) пацієнтів.

Для виявлення антигенів ЦМВ у лімфоцитах крові й у сечі застосовували метод флюоресціюючих антитіл (МФА) з використанням тест-системи «Цитомега-тест» (ЗАТ «ФІНИСТ» при НДІЕМ ім. М.Ф. Гамалії, Москва, Росія). Реакцію проводили відповідно до інструкції для тест-системи.

Імунний статус оцінювали на початку основного курсу лікування.

Для вивчення впливу ЦМВІ на імунний статус хворих на ТБ легень всі пацієнти були розділені на 2 рівні групи: основна – 39 хворих на ТБ, в яких був виявлений антиген до ЦМВ (ТБ+ЦМВІ) і група порівняння – 39 хворих на ТБ без лабораторно підтвердженої ЦМВІ. Виділені групи були рандомізовані й складені за принципом «випадок-контроль», тобто були ідентичні за статтю, віком, об'ємом процесу в легенях, профілем резистентності МБТ, яскравістю інтоксикаційного синдрому й тактикою антимікобактерійної терапії.

Результати досліджень та їх обговорення

Дані про стан імунітету у виділених групах представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники імунітету у хворих на ТБ легень, інфікованих ЦМВ

Показник	Група хворих		P
	ТБ+ЦМВІ	ТБ	
CD3, %	38,8±3,5	52,3±2,8	<0,01
CD4, %	28,9±3,3	38,2±3,1	<0,05
CD8, %	27,8±2,7	23,6±2,2	>0,05
IPI, ум. од.	1,04±0,16	1,62±0,14	<0,02
РБТЛ із ФГА, %	26,3±6,6	38,4±5,6	>0,05
РБТЛ із ППД, %	3,20±0,35	5,30±0,31	<0,001
CD16, %	23,9±1,9	15,6±1,6	<0,002
ФАПКК, %	36,8±5,4	58,4±5,3	<0,01
CD19, %	26,8±1,3	22,8±1,2	<0,05
ЦК, од. опт. щільності	0,120±0,006	0,080±0,005	<0,001
IgA, г/л	2,30±0,17	2,60±0,16	>0,05
IgG, г/л	19,10±1,44	17,20±1,20	>0,05
IgM, г/л	2,52±0,16	1,38±0,12	<0,001
Фагоцитоз (ПФ), %	42,2±4,1	53,4±5,3	>0,05
ПФПН, %	37,8±4,3	66,8±4,6	<0,001
Показник пошкодження нейтрофілів (ППН) із ППД, ум. од.	0,060±0,006	0,120±0,006	<0,001

Примітка. P – достовірність розбіжностей між показниками у групах хворих.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У виділених групах відзначається значне порушення Т-клітинної ланки імунітету. Так, загальна кількість Т-лімфоцитів (CD3) і Т-хелперів (CD4) в основній групі (ТБ+ЦМВІ) була в 1,3 раза нижче, ніж у групі порівняння (ТБ). Рівень Т-супресорів (CD8) у виділених групах не відрізнявся ($P>0,05$), однак порівняно з нормою – $(20,0\pm 1,2)$ % у хворих, інфікованих ЦМВ, рівень CD8 був достовірно вищим ($P<0,01$), тоді як у групі порівняння розбіжності були не достовірними ($P>0,05$). Імунорегляторний індекс ($IP=CD4/CD8$) у групі ТБ+ЦМВІ був в 1,6 раза нижчий, ніж у групі порівняння ($1,04\pm 0,16$ проти $1,62\pm 0,14$ відповідно, $P<0,02$).

Аналіз показників функціональної активності Т-лімфоцитів за реакцією РБТЛ із ФГА виявив значне пригнічення проліферативної відповіді в обох групах (нижче, ніж у нормі в 2,8 і в 1,9 раза відповідно, $P<0,001$).

При вивченні реакції Т-лімфоцитів на специфічний антиген – туберкулін (РБТЛ із ППД) установлено, що в обох групах цей показник був значно вищим (в 2,1 і 3,5 раза відповідно, $P<0,001$), ніж у нормі – $(1,5\pm 0,1)$ %.

При вивченні рівня природних кілерних клітин (ПКК, CD16), які знищують клітини-мішені, уражені вірусом або бактеріями, установлено, що даний показник в основній групі був в 1,5 раза вищий, ніж у групі порівняння ($P<0,002$). Але функціональна активність ПКК (ФАПКК) у хворих на туберкульоз, інфікованих ЦМВ, була істотно нижча (в 1,6 раза) ($P<0,01$), ніж у пацієнтів без ЦМВІ.

Підвищення вмісту субпопуляції CD16 у групі ТБ+ЦМВІ, що супроводжується їхньою низькою цитотоксичною активністю, свідчить про їх функціональну неповноцінність. Можна припустити, що падіння функціональної активності ПКК (CD16) може бути зумовлено пригніченням супресорних CD8-клітин або блокадою рецепторів ПКК факторами, які індукує ЦМВ.

У гуморальній ланці імунітету виявлене зростання всіх досліджуваних показників в обох групах порівняно з нормою. Так, субпопуляція лімфоцитів CD19 у досліджуваних групах в середньому була вищою в 2,4 і в 1,4 раза відповідно, ніж у нормі – $(11,2\pm 0,77)$ % ($P<0,001$). Циркуючі імунні комплекси (ЦІК) були також підвищені в 2,4 і в 1,6 раза відповідно, порівняно з нормою – $(0,050\pm 0,003)$ од. опт. щільності, $P<0,001$. Рівні IgA та IgG у групах хворих були підвищені, але між собою достовірно не відрізнялися ($P>0,05$). IgM був вищим у хворих з основної групи ($P<0,001$).

Показник фагоцитозу, показник функції перетравлення нейтрофілів і ППН із ППД у виділених групах були значно нижчі від нормальних значень ($P<0,05$). При цьому в основній групі зрушення були значнішими.

Висновки

1. У хворих на туберкульоз легень з ЦМВІ порушення всіх ланок імунітету значніші, ніж за відсутності додаткового інфікування ЦМВ.

2. У хворих на туберкульоз у поєднанні з ЦМВІ встановлена значніша імуносупресія. Це свідчить про синергічний несприятливий вплив на організм комбінації МТБ з ЦМВ. Різке зниження кількості Т-лімфоцитів і пригнічення їхньої функціональної активності призводить до суттєвішого підвищення активності В-клітин.

3. Неспроможність фагоцитозу у групі хворих на ТБ та ЦМВІ може бути пояснена як дефіцитом ферментів лізосом та інгібіцією злиття лізосом з фагосомами, так і порушеннями макрофагальної ланки, які спричинені персистуючими у макрофагах ЦМВ.

Література

1. Клиническая иммунология / Под ред. Е.И. Соколова. – М.: Медицина, 1998. – 270 с.
2. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу. – К.: Здоров'я, 2002. – 904 с.
3. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Фтизіоепідеміологія. – К.: Здоров'я, 2004. – 624 с.
4. Рахманова А.Г., Исаков В.А., Чайка Н.А. Цитомегаловирусная инфекция и СПИД: Рекоменд. для врачей – Л.: Ленуприздат, 1990. – С. 3-15.
5. Фролов А.Ф. Персистенция вирусов (Механизмы и клинико-эпидемиологические аспекты). – Винница: Изд-во ВМУ, 1995. – 233 с.
6. Шахильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция // Новый мед. журн. – 1997. – № 2. – С. 2-6.
7. Потейко П.И., Попов О.И. Цитомегаловирусная инфекция у больных туберкулезом легких как фактор проявления воздействия окружающей среды // Пробл. медич. науки та освіти. – 2006. – № 2. – С 43-45.

CHARACTERISTICS OF THE IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS AND CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

V.S. Krutko, A.V. Stadnikova, P.I. Poteyko, T.V. Sokol, L.V. Lebed, T.V. Plytnyk, T.O. Tymofeyeva

SUMMARY. At patients with tuberculosis in a combination with cytomegalovirus infection more expressed immunosuppression in comparison with

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

patients with tuberculosis not infected with cytomegalovirus was revealed. It testifies to synergistic adverse effect on an organism of a

combination of tuberculosis and cytomegalovirus infections.

Key words: *pulmonary tuberculosis, cytomegalovirus infection, immunological status.*

© Світлична Т.Г., Хурса Д.М., 2008
УДК 616.24.-002.5-07-085:578.828.6.001.6

Т.Г. Світлична, Д.М. Хурса

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ І ХВОРИХ НА СНІД

Медичний інститут Української асоціації народної медицини, Київ

Проаналізовано розповсюдженість ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу серед хворих туберкульозного стаціонару. Встановлено збільшення з кожним роком кількості хворих на поєднану патологію. З'ясовані основні шляхи інфікування ВІЛом. Визначений основний контингент хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз. Встановлена недостатня ефективність лікування хворих на асоційоване захворювання: припинення бактеріовиділення відбулось у 45,1 % осіб, закриття порожнин розпаду – в 37,6 % випадків.

Ключові слова: *туберкульоз, ВІЛ/СНІД, ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз, ефективність лікування.*

Кінець ХХ століття та початок ХХІ обумовлені двома дуже серйозними епідеміями – ВІЛ/СНІДу та туберкульозу, які переходять у стан пандемії та призводять до збільшення смертності серед населення [1].

ВІЛ-інфекція є однією з основних причин росту захворюваності на туберкульоз у світі. 5-10 % ВІЛ-інфікованих після зараження мікобактеріями туберкульозу (МБТ) протягом року захворюють на туберкульоз. Клінічно виражені прояви синдрому набутого імунodefіциту (СНІДу) з глибоким порушенням імунітету виявлені більш ніж в 1 % ВІЛ-інфікованих [2-4].

На сучасному етапі Україна має вищий рівень захворюваності на туберкульоз, аніж в більшості країн Центральної та Східної Європи, який в 2006 р. становив близько 83,4 на 100 тис. насе-

лення, тоді як в 2000 р. – 60,2 на 100 тис. населення, а смертність від туберкульозу за останні роки збільшилась на 14 % [5, 6].

Україна на сьогодні є епіцентром ВІЛ-інфекції у Східній Європі і за кількістю ВІЛ-інфікованих займає перше місце [7]. Захворюваність на ВІЛ-інфекцію та СНІД в Україні збільшилась з 11,8 на 100 тис. населення в 1999 р. до 34,4 – у 2006 р. [8].

У популяціях з високим розповсюдженням ВІЛ-інфекції туберкульоз є основною причиною смертності, а ВІЛ – рушійною силою епідемії туберкульозу в багатьох країнах світу [9].

Одним з факторів, який пояснює закономірність поєднання туберкульозу та ВІЛ-інфекції, є особливості патогенезу обох захворювань. Доведено, що ВІЛ уражає, пригнічує поділ та призводить до загибелі переважно Т-лімфоцитів, а особливо популяції Т-хелперів (CD4-лімфоцити), які також відіграють ключову роль у протитуберкульозному імунітеті. Розвиток туберкульозу у ВІЛ-інфікованих зумовлений реактивацією ендогенної інфекції на тлі зменшення кількості CD4-лімфоцитів й ослаблення клітинного імунітету. Ступінь клінічних проявів туберкульозу у ВІЛ-позитивних пацієнтів і хворих на СНІД значною мірою залежить від пригнічення клітинного імунітету. Про клінічне прогресування ВІЛ-інфекції судять за кількістю CD4-лімфоцитів і вірусним навантаженням.

Основний контингент хворих на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфікуванням – це особи з пізніми стадіями ВІЛ-інфекції, в яких через грубі порушен-