

DOI 10.36074/logos-31.03.2023.62

## ФОРМУЛИ ІМУННИХ РОЗЛАДІВ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ ПОЄДНАНОЮ ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

ORCID ID: 0000-0002-7781-7903

Смілянська Майя Володимирівна,  
канд.мед.наук., ст.н.с.,

*ДУ "Інституту мікробіології та імунології ім.І.І. Мечникова НАМН України"*

Суханова Лідія Анатоліївна

д-р.мед.наук., професор, завідувачка кафедри дитячої фтизіатрії та пульмонології  
ННІ післядипломної освіти ХНМУ

УКРАЇНА

Інтенсивне вивчення імунної реактивності у хворих на туберкульоз дозволило створити достатньо струнку систему уявлень про взаємозв'язок деяких субпопуляцій імунітетів з перебігом захворювання. При герпесвірусних інфекціях (ГВІ) виявлені закономірності порушення клітинної і гуморальної ланок імунітету, ЦАПК, МФС, інтерлейкінового профілю та визначений ряд їх регуляторних взаємодій. Однак, ще багато імунологічних аспектів розвитку як ГВІ, так і туберкульозу в теперішній час залишаються невизначеними. Майже немає досліджень імунологічних показників при такій вірусно-бактеріальній асоціації як туберкульоз-ГВІ [1].

Для дітей є характерним великий діапазон коливань імунологічних показників від дуже низьких до відносно високих. Такі зміни показників у дітей можуть бути викликані, з однієї сторони, інфекційним процесом, а з іншої – вихідним станом імунологічної реактивності організму дитини, який обумовлений як віком, так і супутніми захворюваннями [2].

Всього обстежено 54 дитини, які були розділені на 4 групи: по 2 дослідні і по 2 контрольні в кожній віковій групі. Першу дослідну групу склали хворі на туберкульоз, у яких встановлена ГВІ (в крові був виявлений антигени ГВ і присутні ГВ-АТ) (дослідна група 1). Другу дослідну групу склали хворі на туберкульоз без лабораторно підтвердженої ГВІ (дослідна група 2). Контрольна група 1 – особи з лабораторно підтвердженою ГВІ (АГ та АТ ГВ в крові) без клініко-рентгенологічних ознак туберкульозу. Контрольна група 2 – здорові діти, у яких були відсутні клінічні і рентгенологічні ознаки туберкульозу і не виявлялися маркери ГВІ. Всі групи були співставні за віком і статтю. Середній вік дітей складав  $10,5 \pm 3,7$  роки.

Вивчення популяційного і субпопуляційного складу клітин крові, а також їх функціональної активності у дітей, хворих на туберкульоз і ГВІ проводилося по віковим групам. В своїй роботі при інтерпретації імунограм ми використовували деякі загальні правила: реальну інформацію від змін імунограми несуть лише суттєві коливання показників ( $\pm 20-40$  % від норми і більше); першочергову практичну значущість при оцінці імунограми мають співвідношення показників, а не їх абсолютне значення [2].

Встановлено, що в усіх групах хворих були виявлені відхилення у вигляді зниження кількості зрілих  $CD3^+$  – лімфоцитів і хелперних клітин  $CD4$ . У вікових групах 1 – 3 та 10 – 16 років в Дослідній групі 1 відмічається активація супресорно-цитотоксичної ланки імунітету, яка виявлялася у вигляді помітного збільшення

CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів. Як відомо, підвищення функціональної активності супресорних Т-клітин обмежує можливість розвитку адекватної імунної відповіді. В цих же вікових групах відмічене зниження імунорегуляторного індексу, значення якого співпадало із значенням контрольних груп, тобто, у дітей з ГВІ. У віковій групі 4 – 9 років відмічається збільшення ІРІ за рахунок значного зниження кількості CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів в порівнянні з контрольною групою практично здорових дітей в 1,7 рази. Слід відмітити, що порушення в клітинній ланці достовірно значущі не тільки за рахунок вікових особливостей імунітету дітей, але в більшій мірі, очевидно, за рахунок присутньої ГВІ.

При дослідженні функціональної активності Т-клітин, відмічено пригнічення РБТЛ в усіх вікових групах. При порівнянні відсотку РБТЛ з ФГА по групам встановлено, що в Дослідній групі 1 і Контрольній 1 цей показник був найбільше знижений і практично співпадав. Можливо, це обумовлено персистенцією ГВ в лімфоцитах. Особливо це характерно для вікової групи 1 – 3 роки, де РБТЛ з ФГА знижена майже в 2 рази в групі хворих на туберкульоз і ГВІ в порівнянні із здоровими і хворими тільки на туберкульоз. Слід відмітити, що відповідь Т-клітин на специфічний мітоген (БЦЖ) в Дослідній групі 1 у всіх вікових групах була також значно знижена, що є характерною ознакою імунодефіциту.

Результати розпізнання В-клітин показали, що їх кількість коливалася в межах норми і виявили лише підвищення в 1,5 рази у віковій групі 4 – 9 років в Дослідній групі 1 в порівнянні з Дослідною групою 2.

Дані літератури про стан гуморального імунітету при туберкульозі суперечливі. На думку ведучих імунологів гуморальний і клітинний імунітет при туберкульозі знаходиться, так би мовити, в конкурентних відношеннях [3]. Аналіз отриманих нами даних також показує, що в усіх групах, крім контрольної, відмічене підвищення вмісту ЦІК та імуноглобулінів класів М і G.

Це стосується всіх вікових груп. При співставленні рівня вмісту ЦІК в дослідних групах 1 і 2 відмічено, що у хворих на мікст-інфекцію рівень ЦІК перевищував контроль в 2 – 3 рази, тоді як у хворих тільки на туберкульоз рівні ЦІК перевищували контроль лише в 1,2 – 1,5 рази. Ми вважаємо, що це в певній мірі пов'язано з синтезом специфічних Іg і утворенням імунних комплексів з антигенами ГВ. Однак, якщо у вікових групах 1 – 3 і 10 – 16 років ЦІК в Дослідній групі 1 підвищувалися в середньому в 2 рази, то у віковій групі 4 – 9 років – в 3 і більше разів, що корелює із зниженням вмісту CD8-лімфоцитів. Очевидно, в цій віковій групі спостерігається феномен імунологічного відхилення, коли високе антитілоутворення пригнічує клітинний імунітет.

Не викликає сумнівів те, що значення фагоцитозу в протитуберкульозному імунітеті виключно важливе. Між активністю фагоцитозу і ступенем опору організму до інфекції існує жорсткий паралелізм. Мікобактерія має здатність до тривалого перебування у фагоцитах, котрі не здатні здійснювати завершений фагоцитоз. При недостатності макрофагально-лімфоцитарної системи, котра характеризується відносно низькою активністю біохімічних процесів у фаголізосомах та „некомпетентністю” Т-лімфоцитів, що виражається у зниженні їх цитотоксичної, бластогенної і активності, яка підвищує фагоцитоз, стабілізації туберкульозного процесу не відбувається.

При аналізі даних, які характеризують неспецифічну резистентність (фагоцитоз, ПЗФ), ми в Дослідній групі 1 відмічали пригнічення параметрів фагоцитарної реакції нейтрофілів. І якщо фагоцитарні показники у хворих на туберкульоз в обох дослідних групах достовірно не відрізнялися, то перетравлююча функція нейтрофілів у хворих із поєднаною патологією була знижена майже в 2 рази. Недієвість фагоцитозу може бути наслідком різних причин. Існує думка, що стійкість мікобактерій до внутрішньоклітинного

перетравлювання в макрофагах пояснюється як дефіцитом ферментів лізосом, так і інгібіцією злиття лізосом з фаголізосомами. На наш погляд, такі порушення в макрофагах можуть бути викликані персистенням в них ГВ.

В результаті аналізу отриманих даних ми склали формули імунних розладів у дітей хворих на туберкульоз і ГВІ (табл.1).

Таблиця 1

### Формули імунних розладів дітей, хворих на туберкульоз і ГВІ

Вікові групи	Формули імунних розладів
1-3 роки	CD4- CD8+ ЦІК +
4-9 років	CD4- CD8- IPI+
10-16 років	CD3- IgG+ IgM +

[авторська розробка]

У хворих поєднаною інфекцією, що були обстежені відмічається антиген-індукована імуносупресія, тобто пригнічення імунної відповіді, що обумовлене персистенцією ГВ, які специфічно сповільнюють імунне запалення проти себе (специфічна імуносупресія) і неспецифічно - проти мікобактерій туберкульозу (неспецифічна імуносупресія).

За допомогою коефіцієнта діагностичної значущості і по величині ступеню імунних розладів ми склали формули імунних розладів (ФІР) хворих на туберкульоз легень і ГВІ, відібравши три параметри, які найбільше відрізнялися від рівня норми (табл.2).

Таблиця 2

### Формули імунних розладів

Клінічна група	Формули імунних розладів
Хворі на туберкульоз і ГВІ	CD4 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> Ig M <sup>+</sup>
Хворі на туберкульоз	CD8 - РБТЛ <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup>

[авторська розробка]

Наведені формули імунних розладів показують лише найбільш діагностично значимі порушення в імунному статусі хворих досліджуваних груп. Так, показники клітинного імунітету були знижені як у кількісному відношенні, так і у функціональному в обох групах, але саме наведені показники різнилися від групи здорового контролю на 20 % і більше.

Для групи із поєднаною патологією (туберкульоз і ГВІ) ми склали рейтинговий алгоритм зміни показників імунітету, в якому параметри розподіляються в порядку зниження значущості відмінностей від контрольних значень (нижній символ – зниження або підвищення показника):

CD4<sup>-2</sup> IPI<sup>-2</sup> РБТЛ<sup>-3</sup> CD16<sup>+1,5</sup> ЦІК<sup>+2</sup> IgM<sup>+2</sup> ПЗФ.

Отримані формули і алгоритм імунологічних порушень можуть бути використані як додаткові діагностичні критерії при обстеженні хворих на туберкульоз. Отримані ФІР, важливі в якості основи для індивідуальної оцінки імунного статусу, можуть бути використані як додаткові діагностичні критерії при обстеженні на ГВІ дітей, хворих на туберкульоз, а також для призначення засобів імунокорекції та імунореабілітації.

### Список використаних джерел:

- [1] Naeem MA, Ahmad W, Tyagi R, Akram Q, Younus M, Liu X. (2021) Stealth Strategies of *Mycobacterium tuberculosis* for Immune Evasion. *Curr Issues Mol Biol.*;41:597-616.
- [2] Казмірчук В. Е., Ковальчук Л. В., Мальцев Д. В. (2012) Клінічна імунологія та алергологія з віковими особеностями: підручник (ВНЗ IV ур. а.) /— 2-е изд., перероб. і доп. ВСВ «Медицина».
- [3] Sia JK, Rengarajan J. (2019) Immunology of *Mycobacterium tuberculosis* Infections. *Microbiol Spectr.* Jul;7(4):10.1128