

МИКСТ-ИНФЕКЦИЯ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS, EPSTEIN—BARR VIRUS, HERPES HUMAN VIRUS VI У ДЕТЕЙ

Канд. мед. наук В.Н. НЕЛЮБИН, канд. мед. наук В.П. МУДРОВ, О.В. ПАНОВА,
профессор М.А. СЕНИНА, доцент О.К. КИСЕЛЕВИЧ

Центральная больница № 6, Центральная поликлиника ОАО «Российские железные дороги»,
Российский государственный медицинский университет, Москва,
Российская Федерация

У детей с различными формами туберкулеза и 16 неинфицированных детей исследованы мононуклеарные клетки периферической крови на наличие ДНК *M. tuberculosis* и вирусов Эпштейна—Барра и герпеса человека 6-го типа, а также гуморальный иммунный ответ к данным микроорганизмам. Обнаружены существенные различия между группами в гуморальном иммунном ответе на различные антигены вирусов Эпштейна—Барра.

В условиях чрезмерной санации современной цивилизованной жизни, появления огромного числа новых веществ, не существовавших ранее, при повышенном радиационном фоне нарушается онтогенез иммунной системы. Последствия этого — развитие иммунопатологических реакций, приводящих к иммунодефицитным состояниям, обуславливающим развитие инфекционного синдрома.

Инфекционный синдром в свою очередь связан с рекуррентными и/или оппортунистическими инфекциями у пациентов вне очагов эпидемических инфекций. Так, например, наиболее частой локализацией туберкулезного процесса являются легкие, однако в последние годы отмечается увеличение внелегочных и атипичных форм туберкулеза [1, 2].

В настоящее время в инфекционной патологии увеличился удельный вес смешанных (микст) инфекций, причем в большинстве случаев имеют место бактериально-вирусные сочетания [3–5]. Наиболее часто в роли вирусной компоненты выступают вирусы группы герпеса. Особенно актуальна данная проблема у детей раннего возраста, поскольку известно, что инфицирование представителями *Herpesviridae*, в частности вирусами Эпштейна—Барра (ВЭБ) и герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), происходит в раннем детском возрасте [3, 6–8]. В связи с этим целью настоящей работы явилось исследование персистенции ВЭБ и ВГЧ-6 как фактора коинфицирования при туберкулезной инфекции.

Под наблюдением находились 43 ребенка в возрасте от 6 мес до 6 лет с различными формами туберкулеза. Для постановки диагноза использовали культуральный посев и туберкулиновые провокационные пробы. В контрольную группу вошло 16 неинфицированных детей в возрасте от 4 до 6 лет.

Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) исследовали лимфоциты периферической крови, выделенные на градиенте плотности ($\rho = 1,077$), на наличие ДНК *Mycobacterium tuberculosis*, *Epstein—Barr virus*, *Human herpes virus VI* (наборы для ПЦР фирм «Биоком» и «ДНК-технология», Россия).

Гуморальный иммунный ответ к перечисленным возбудителям оценивали качественно по уровню антител в сыворотке крови. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли суммарные анти-

тела (IgM, IgG) к *M. tuberculosis*, антитела класса IgG к ВГЧ-6 (реагенты фирмы «Вектор-Бест», Россия), антитела класса IgM к вирусному капсидному антигену (VCA), а также класса IgG к VCA, раннему (EA) и ядерному (EBNA-1) антигенам ВЭБ (реагенты фирмы «Diagnostic system laboratories», США).

В результате проведенных исследований в группе инфицированных детей ДНК *M. tuberculosis*, ВЭБ и ВГЧ-6 в мононуклеарных клетках периферической крови обнаружили в 20,9; 51,2 и 23,3% случаев соответственно. Следует отметить, что и в группе сравнения ДНК ВЭБ и ВГЧ-6 были найдены, но соответственно в 12,5 и 6,3% случаев (рис. 1).

Гуморальный иммунный ответ на *M. tuberculosis* был слабо выражен как в группе сравнения, так и в группе инфицированных. Серологическая реакция на разные антигены ВЭБ наблюдалась у 65,1% детей в группе инфицированных *M. tuberculosis* и у 50% неинфицированных. Следует отметить, что были обнаружены существенные различия в иммунном ответе на различные антигены ВЭБ (рис. 2). Если в группе больных туберкулезом чаще определяли антитела класса IgG к капсидному белку ВЭБ (VCA) и ядерному антигену (EBNA-1), то в группе сравнения чаще выявлялись антитела к ранним антигенам ВЭБ (EA).

Ни у одного из детей не были обнаружены антитела класса IgM к VCA *Epstein—Barr virus*. Учитывая этот факт, можно предположить, что мы имели дело с хронической инфекцией ВЭБ, хотя при этом ни в одном из случаев не наблюдалось клинической картины инфекционного мононуклеоза.

Аналогичная картина имела место и при инфицировании ВГЧ-6. При наличии антител класса IgG и ДНК вируса в мононуклеарных клетках периферической крови не было зафиксировано клинических случаев розеола новорожденных (*roseola infantum*). В целом же гуморальный иммунный ответ на ВГЧ-6 был обнаружен у 34,9% больных детей и 18,8% не инфицированных туберкулезом.

Поскольку инфицирование *M. tuberculosis* приводит к иммуносупрессии организма, можно предположить, что это является благоприятным фактором для манифестации вирусной инфекции. С другой стороны, известно, что ВЭБ также оказывает имму-

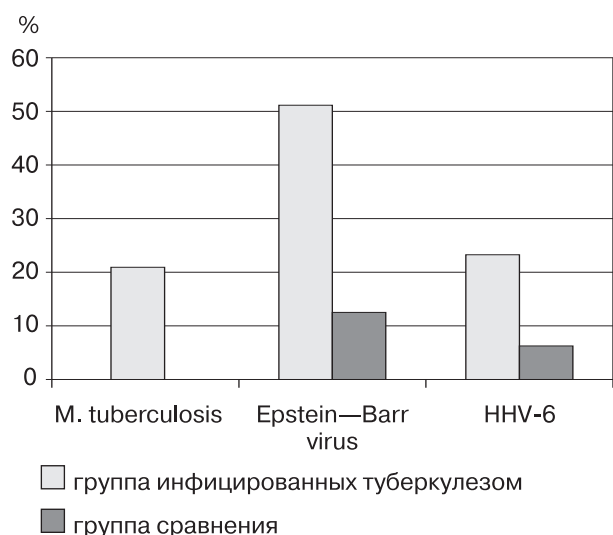


Рис. 1 Частота инфицированности мононуклеарных клеток периферической крови по результатам ПЦР

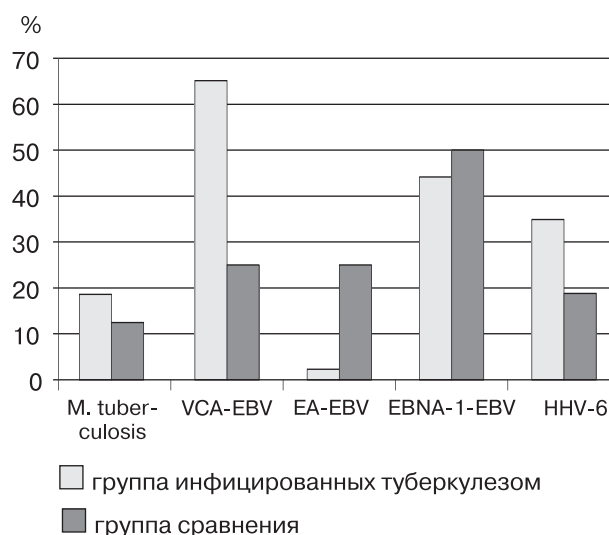


Рис. 2. Гуморальный иммунный ответ на M. tuberculosis, вирусы Эпштейна—Барра и герпеса 6-го типа у обследованных детей

носупрессивное действие [9], тем самым снижая резистентность к заражению бактериальной флорой.

Заражение вирусами группы герпеса, как правило, происходит в раннем детском возрасте. Известно, что ВГЧ-6, вызывающий розеола новорожденных и получающий наибольшее распространение между 6 мес и 2 годами жизни ребенка, оказывает прямое токсическое действие на предшественники Т-хелперов, находящихся в тимусе [4]. Происходящее при этом угнетение Т-клеточного звена иммунитета сни-

жает резистентность к инфицированию M. tuberculosis.

Итак, с учетом иммуносупрессивного действия вирусов группы герпеса следует считать необходимой их диагностику у детей, инфицированных M. tuberculosis. Факт обнаружения вирусов группы герпеса у этих детей требует дальнейшего изучения и внимания со стороны лечащих врачей. Комплексная диагностика туберкулеза и сопутствующих вирусных инфекций поможет определить оптимальные схемы терапии и профилактических мероприятий.

Литература

1. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis / I. Marie, E. Nachulla, P. Cherin et al. // Arthritis Rheum.— 2005.— Vol. 53(2).— P. 155–165.
2. Thomson R.B.Jr., Bertram H. Laboratory diagnosis of central nervous system infections // Infect. Dis. Clin. North Am.— 2001.— Vol. 15(4).— P. 1047–1071.
3. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение // Иммунология.— 1999.— № 1.— С. 14–17.
4. Хоменко А.Г. Туберкулез вчера, сегодня, завтра // Пробл. туберкулеза.— 1997.— № 5.— С. 9–11.
5. Sindic C.J., Van Antwerpen M.P., Goffette S. Clinical relevance of polymerase chain reaction (PCR) assays and antigen-driven immunoblots for the diagnosis of neurological infe-

- ctious diseases // Brain Res. Bull.— 2003.— Vol. 61(3).— P. 299–308.
6. Dockrell D.H. Human herpesvirus 6: molecular biology and clinical features // J. Med. Microbiol.— 2003.— Vol. 52.— P. 5–18.
7. Santosuosso M., McCormick S., Xing Z. Adenoviral vectors for mucosal vaccination against infectious diseases // Viral Immunol.— 2005.— Vol. 18(2).— P. 283–291.
8. Study on the effect of Human herpesvirus 6 on replication of Epstein-Barr virus / Q. Xia, G. Meng, Y. Ai et al. // Inf. and Immunity.— 1998.— Vol. 33(4).— P. 235–236.
9. Generation of EBV-specific CD4+ cytotoxic T-cells from virus naive individuals / B.Savoldo, M.L. Cabbage, A.G. Durrett et al. // J. Immunol.— 2002.— Vol. 168.— P. 909–918.

Поступила 31.08.2005

MIXED INFECTION MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS, EPSTEIN—BARR VIRUS, HERPES HUMAN VI IN CHILDREN

V.N. Neliubin, V.P. Mudrov, O.V. Panova, M.A. Stenina, O.K. Kiselevich

Summary

Peripheral blood mononuclear cells were studied in children with various forms of tuberculosis and non-infected children for DNA of M. tuberculosis, Epstein-Barr virus, and type VI human herpes virus as well as for humoral immune response to these microorganisms. Considerable differences between the groups were revealed in the immune response to various antigens of Epstein—Barr virus.