

І. Ф. Ільїнська

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ З ПОЗИТИВНИМ ВІЛ-СТАТУСОМ

ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського АМН України"

Паралельний розвиток епідемій ВІЛ-інфекції та туберкульозу (ТБ), початок яких в Україні було зареєстровано в 1995 р., сьогодні характеризується прогресуючим збільшенням кількості випадків ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу легень [2]. Але повному їх виявленню перешкоджають:

- існування великого прошарку осіб із прихованою ВІЛ-інфекцією;
- практика неповідомлення медичних працівників про позитивний ВІЛ статус пацієнтом;
- його право відмовитися від тестування на маркери ВІЛ (при дотриманні персоналом медичних закладів принципів ДКТ — добровільного консультування та тестування).

Крім того, при наростанні Сніду (в IV клінічній стадії) пригнічення антитілоутворення може обумовлювати хибно-негативні результати імуноферментного аналізу¹ (ІФА), що за умов обмеженої доступності ПЛР-діагностики² погіршує можливості виявлення ВІЛ-інфекції в лабораторіях медичних установ фтизіо-пульмонологічного профілю [4].

В той же час раннє виявлення ВІЛ-інфекції у хворого на ТБ легень дозволяє провести корекцію терапевтичної тактики: зокрема, вирішити питання про терміни та схеми призначення антиретровірусної терапії (АРТ), з'ясувати доцільність оперативного втручання та строки його проведення, своєчасно здійснити необхідні заходи з профілактики, діагностики та лікування опортуністичних інфекцій. Не менш важливим для хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований ТБ легень є створення для них необхідного протиепідемічного режиму з огляду на їх підвищену уразливість до інфекцій, забезпечити їх доступ до послуг ВІЛ-сервісних організацій, і в першу чергу, з надання консультативно-психологічної допомоги.

Багатолітніми спостереженнями було доведено, що на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції клінічний перебіг ТБ майже не відрізняється від перебігу цього захворювання у пацієнтів із ВІЛ-негативним статусом. І лише при виникненні виразного імунодефіциту, який характеризується скороченням вмісту Т-хелперів (CD4⁺-лімфоцитів) нижче 200 в мм³ ($0,2 \cdot 10^9$ /л), з'являються такі характерні ознаки ВІЛ/СНІД-асоційованого ТБ, як гематогенна дисемінація з ураженням інших органів та систем, відсутність деструктивних змін та класичної гранульоми, превалювання ексудації над казеозним некрозом, негативні шкірні туберкулінові тести та відсутність бактеріовиділення [2].

У цих умовах удосконалення неспецифічної лабораторної діагностики ВІЛ-інфекції у хворих на ТБ легень є вкрай актуальним. Отже, метою нашого дослідження бу-

ло виявлення тих особливостей імунологічної реактивності хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований ТБ легень, які могли б сприяти більш ранньому їх виявленню.

Відомо, що попри схожість імунопатогенезу ТБ та ВІЛ-інфекції [5] останній має певні відмінності [1, 4]. Перш за все, це:

- наявність ранньої поліклональної активації В-клітин, яка призводить до суттєвого зростання рівнів Ig M;
- стимуляція синтезу противірусних Ig G антитіл;
- їх поєднання з вірусними антигенами, велика кількість яких міститься в плазмі крові та утворення імунних комплексів, що циркулюють у крові через недостатню їх елімінацію функціонально неповноцінними макрофагами,

- пошкодження рецепторних структур Т-клітин (рис. 1), що призводить до пригнічення їх функціональної активності та перешкоджає розвитку специфічної імунної відповіді на інші патогени.

З огляду на це нами був проведений ретроспективний аналіз результатів комплексного імунологічного обстеження 169 хворих на ТБ легень з вмістом Т-клітин понад $0,8 \cdot 10^9$ /л та Т-хелперів понад 300 в мм³ ($> 0,3 \cdot 10^9$ /л): із них 143 пацієнтів — з негативним ВІЛ-статусом та 26 осіб з лабораторно (серологічно) підтвердженим діагнозом ВІЛ-інфекції. Усі вони в 2001–2007 рр. перебували на стаціонарному лікуванні в Інституті фтизіатрії і пульмонології. Розподіл хворих за клінічними формами ТБ легень наведений в табл. 1.

Стан Т-системи імунітету характеризували за абсолютним вмістом Т-клітин та їх імуnoreгуляторних субпопуляцій, а також за проліферативною активністю лімфоцитів у присутності Т-лімфоцитарного мітогену — фітогемаглютиніну (ФГА). Функціонування гуморального імунітету оцінювали за концентраціями сироваточних Ig A, M та G, рівнями циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і комлементу. Специфічну сенсibiliзацію визначали за реакцією бластоутворення лімфоцитів у присутності туберкуліну (PPD) та за титрами протитуберкульозних антитіл (в реакції пасивного гемаглютинації — РПГА чи ІФА) [7].

Як свідчать отримані дані, вірогідних відмінностей проліферативної відповіді лімфоцитів на Т-клітинний мітоген (фітогемаглютинін — ФГА) у хворих на ТБ цих двох груп визначено не було (табл. 2). Аналіз частоти індивідуальних змін цього показника продемонстрував, що у 60,0 % хворих на ТБ із позитивним ВІЛ-статусом мало місце пригнічення функціональної активності Т-клітин (у віл-негативних пацієнтів — у 68,0 % випадків). Проте зменшення проліферативної активності Т-клітин на 66,0 % та більше (III ступінь імунної недостатності) спостерігалося всього у 5,0 % ВІЛ негативних хворих на ТБ легень, тоді як у групі осіб з ВІЛ-інфекцією таких випадків було втричі більше (рис. 2). Саме це, на наш погляд, обумовлювало відсутність адекватної специфічної клітинної реакції у пацієнтів з ВІЛ/СНІД асоційованим ТБ: у них усіх результати туберкулінових проб (РБТЛ з PPD) були нега-

¹ Імуноферментний аналіз — рутинний метод виявлення ВІЛ-інфекції, яким визначаються специфічні противірусні антитіла.

² ПЛР — полімеразно-ланцюгова реакція, за допомогою якої визначають присутність РНК ВІЛ в сироватці/плазмі крові.

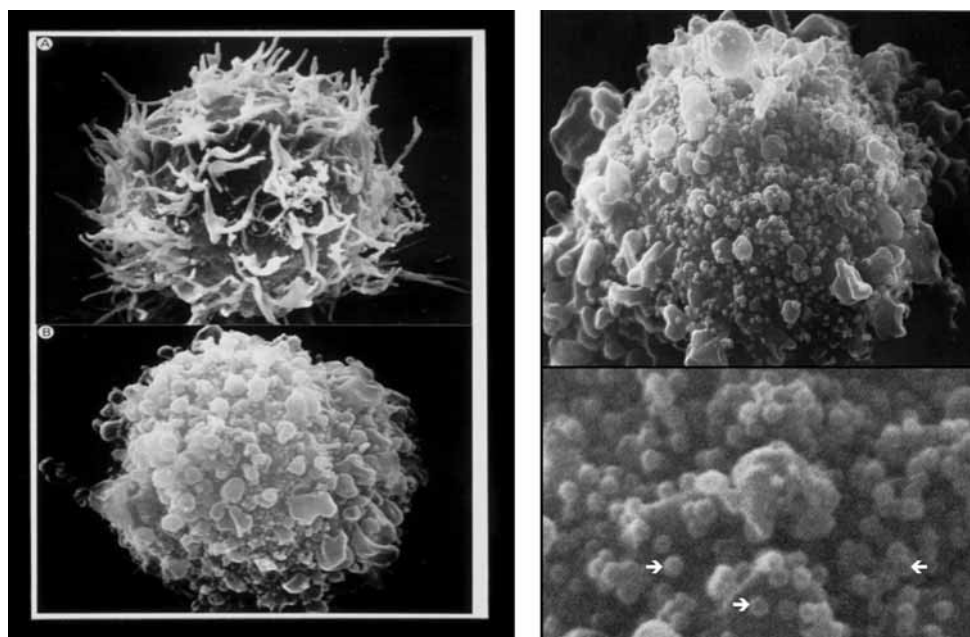


Рис. 1. Мікрофотографії демонструють зміни в Т-лімфоцитах, які спричиняє ВІЛ.

Зверху зліва — нормальна неінфікована Т-клітина: її поверхня має "волохатий" вигляд через велику кількість довгих ворсинок-рецепторів. Знизу зліва та справа зверху — Т-клітина, інфікована ВІЛ: її ворсинки втрачені та трансформувалися в округлі пухирчасті утворення. На поверхні містяться малі сферичні вірусні частки: знизу та справа вони позначені стрілками. (<http://www.kyaz.com/English/EffectsOfLewdness.html>; lycees.ac-rouen.fr/.../Sida_img/HIV003_LT4.jpg)

Таблиця 1
Клінічні форми туберкульозу легень у хворих з негативним та позитивним ВІЛ-статусом

Клінічні форми туберкульозу легень	Хворі на туберкульоз легень:			
	ВІЛ-негативні		ВІЛ-позитивні	
	п	%	п	%
Інфільтративний	80	55,9	16	61,5
Вогнищевий	4	2,8	2	7,7
Дисемінований	38	26,6	6	23,1
Фіброзно-кавернозний	21	14,7	2	7,7
Всього	143	100,0	26	100,0

Таблиця 2
Показники імунологічної реактивності хворих на туберкульоз легень із негативним та позитивним ВІЛ-статусом

Показники	Здорові особи (n = 40)	Хворі на ТБ легень:	
		ВІЛ-негативні (n = 143)	ВІЛ-позитивні (n = 26)
РБТЛ з ФГА (%)	65,0±2,8	47,1±1,4*	48,5±3,9*
РБТЛ з РРД (%)	2,8±0,8	4,1±0,5*	1,2±0,4#
Ig A (мг/л)	3,1±0,1	3,4±0,1	3,8±0,2
Ig M (мг/л)	1,2±0,2	1,5±0,1	2,3±0,2*
Ig G (мг/л)	10,0±1,4	14,3±0,3*	21,4±1,0#
ЦІК (у.о.)	110,0±8,2	163,8±6,5*	332,1±35,7**
Титри протитуберкульозних антитіл (у.о.)	3,1±0,4	4,1±0,5	1,6±0,5**
Титр комплементу (у.о.)	38,6±0,5	18,6±0,9*	17,0±0,2*

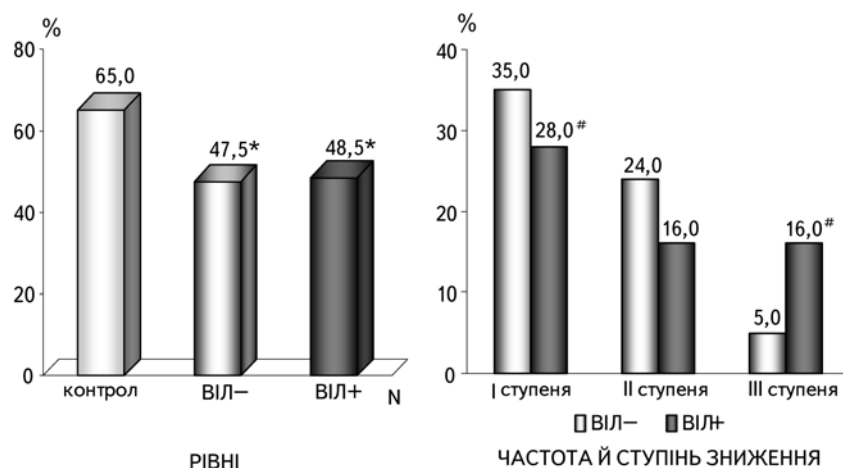
Примітки: * — різниця в порівнянні з групою здорових осіб вірогідна (p < 0,05). # — різниця в порівнянні з групою ВІЛ-хворих на ТБ вірогідна (p < 0,05).

тивними і не відрізнялися від показників здорових осіб (табл. 2).

Анергія, тобто відсутність реакції Т-клітин на РРД, та негативні шкірні тести у хворих на активний ТБ легень звичайно мають місце у пацієнтів із важким прогресуючим перебігом захворювання. Як правило, це супроводжується активацією гуморальної ланки імунітету, зокрема, зростанням рівнів сироваточних імуноглобулінів, титрів специфічних протитуберкульозних антитіл та циркулюючих імунних комплексів [7].

Дійсно, у хворих обох груп виявлялося достовірне збільшення вмісту Ig G та ЦІК у крові, але у пацієнтів із позитивним ВІЛ-статусом гіперглобулінемія була більш виразною і проявлялася суттєвим (у півтора рази) зростанням концентрацій як Ig G, так й Ig M у сироватці крові (табл. 2). Так, у 40 % пацієнтів цієї групи (рис. 3) рівень Ig M перевищував 2,5 мг/л (у ВІЛ-негативних хворих на ТБ легень таких виявилось всього 5,0 %), а збільшення вмісту Ig G понад 21,0 мг/л мало місце у 60 % випадках ВІЛ/СНІД асоційованого ТБ (рис. 4) та лише у 18,0 % серонегативних пацієнтів (p < 0,05). Останні мали супутню аутоімунну патологію (цукровий діабет або колагенози). Звертає на себе особливу увагу те, що попри активацію синтезу імуноглобулінів зростання титрів протитуберкульозних антитіл у ВІЛ-інфікованих хворих на ТБ легень не спостерігалось (табл. 2).

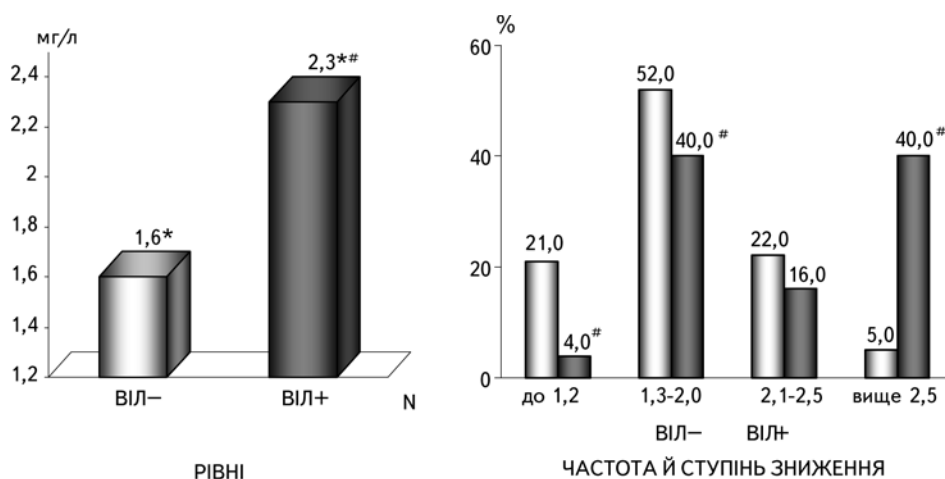
Підвищення рівнів ЦІК було зареєстровано у хворих на ТБ легень обох груп, проте у ВІЛ-позитивних осіб воно виявилось вдвічі більшим (табл. 2). Треба підкреслити, що наявність ВІЛ-інфекції у кожного другого хворого на ТБ призводила до зростання рівнів ЦІК понад 300 у.о. (що частіше спостерігається при аутоімунних захворюваннях, зокрема ревматоїдних або онкопатології). В той же час помірне збільшення цього показника відбувалося у 75 % серонегативних хворих на ТБ та лише у 20 % пацієнтів із ВІЛ (рис. 5).



* — різниця з контролем достовірна ($p < 0,05$)

— різниця між ВИЛ+ та ВИЛ- достовірна ($p < 0,05$)

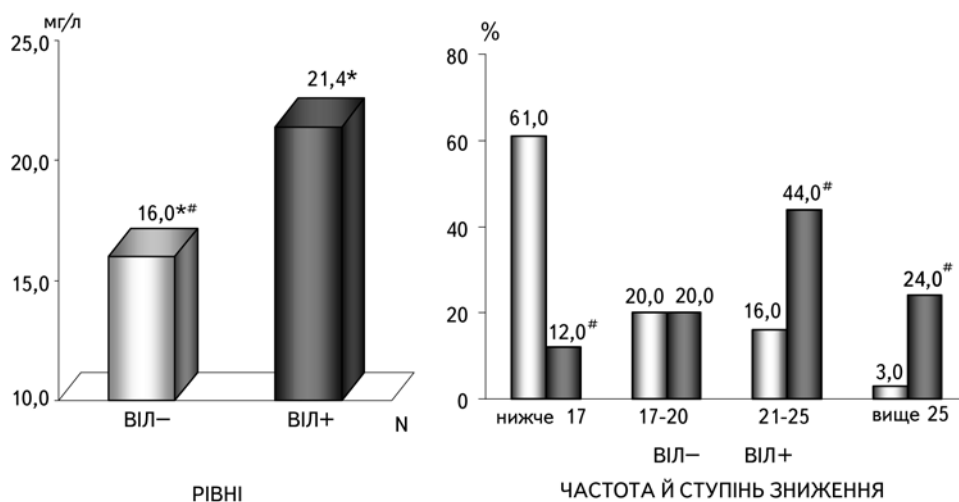
Рис. 2. Проліферативна відповідь Т-клітин на ФГА у хворих на туберкульоз легень із негативним та позитивним ВИЛ статусом



* — різниця з контролем достовірна ($p < 0,05$)

— різниця між ВИЛ+ та ВИЛ- достовірна ($p < 0,05$)

Рис. 3. Рівні Ig M у хворих на туберкульоз легень із негативним та позитивним ВИЛ статусом



* — різниця з контролем достовірна ($p < 0,05$)

— різниця між ВИЛ+ та ВИЛ- достовірна ($p < 0,05$)

Рис. 4. Рівні Ig G у хворих на туберкульоз легень із негативним та позитивним ВИЛ статусом

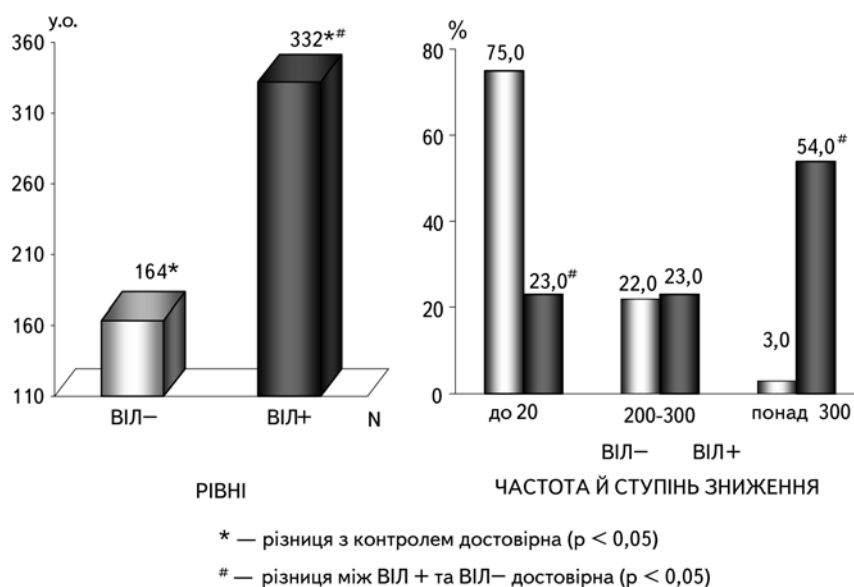


Рис. 5. Рівні циркулюючих імунних комплексів у хворих на туберкульоз легень із негативним та позитивним ВІЛ статусом

Різниці вмісту Ig A та комплементу в сироватці крові хворих дослідних груп виявлено не було.

Отже, виявлення у хворих на ТБ легень суттєвого пригнічення проліферативної відповіді Т-клітин на мітогени та туберкулін, надзвичайно високих рівнів ЦІК, Ig M та Ig G при відсутності протитуберкульозних антитіл у сироватці крові або їх низьких титрах змушує підозрювати наявність ВІЛ-інфекції (попри відсутність таких ознак СНІДу, як скорочення вмісту Т-клітин та їх хелперної субпопуляції). Проведення за згодою пацієнтів відповідного обстеження дозволить цей діагноз підтвердити або спростувати. Це сприятиме підвищенню ефективності лікування хворих на ВІЛ/СНІД асоційований ТБ, подовженню їх життя та покращанню його якості. А проведення адекватних протиепідемічних заходів дасть можливість своєчасно виявити контактних осіб та провести з ними роботу, спрямовану на попередження їх інфікування ВІЛ, а якщо це вже сталося — здійснити кваліфіковану діагностику та лікування ВІЛ-інфекції [4].

Роботу виконано за кошти держбюджету.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белозеров Е. С., Змушко Е. И. ВИЧ-инфекция. Изд-во "Питер" (Второе издание), СПб. — 2003. — 363 с.
2. ВІЛ-асоційований туберкульоз. Навчальний модуль для медичних працівників / Александріна Т. А., Антоняк С. М., Черненко С. О., Щербинська А. М. — Київ, 2006. — 53 с.
3. Ільїнська І. Ф. Механізми розвитку імунodefіциту при ВІЛ-інфекції // Журн. практичного лікаря. — 2005. — № 5. — С. 36–41.
4. Ільїнська І. Ф. Питання діагностики та терапії ВІЛ-інфекції // Мистецтво лікування. — 2006. — № 2. — С. 34–40.
5. Ильинская И. Ф. МБТ и ВИЧ // URL <http://ifp.pulm/doc/people/tub-vil.ppt>. — 2006. — 14 с.
6. Кульберг А. Я., Тарханов И. А., Черноусова Л. Н. Новый подход к оценке взаимосвязи гуморального и клеточного иммунитета

приинфекционных заболеваниях // Журн. микробиол. эпидемиол. и иммунобиол. — 1984. — № 6. — С. 14 — 20.

7. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: Метод. рекомендации / Киевский НИИ фтизиатрии и пульмонологии. — Киев, 1988. — 18 с.

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ ХВОРИХ НАТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ З ПОЗИТИВНИМ ВІЛ-СТАТУСОМ

І. Ф. Ільїнська

Резюме

Проведений ретроспективний порівнювальний аналіз результатів імунологічного обстеження хворих на туберкульоз легень із позитивним і негативним ВІЛ-статусом. Показано, що навіть при нормальних показниках вмісту Т-клітин та їх хелперної субпопуляції спостерігаються значне пригнічення проліферативної відповіді Т-клітин на мітогени та туберкулін, суттєво підвищені рівні ЦІК, Ig M і Ig G при відсутності протитуберкульозних антитіл у сироватці крові або їх низьких титрах дає причину підозрювати ВІЛ-інфекцію.

SOME CHARACTERISTICS OF IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS AND HIV POSITIVE STATUS

I. F. Ilyinskaya

Summary

Retrospective comparative analysis of immunity examination results in both HIV positive and negative patients with pulmonary tuberculosis was conducted. It was demonstrated that even in the cases of normal indexes of T-cells and their helper subpopulation an essential depression of proliferation reply on mitogens and tuberculin, substantial increase of circulating immune complexes, Ig M and Ig G levels in the absence of antituberculosis antibodies (or presence in low titers) made it possible to suspect HIV infection.