

ПОЄДНАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ТА ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

Перемот С.Д., Суханова Л.А., Смілянська М.В.,
Кашпур Н.В., Черногребель А.О.

ДУ «Інститут мікробіології та імунології
ім. І.І. Мечникова НАМН України»

За оцінкою ВООЗ щороку мільйони дітей інфікуються *Mycobacterium tuberculosis* і у понад мільйону з них розвивається туберкульоз (ТБ) [1]. Більшість дітей спроможні імунологічно стримувати або знешкоджувати збудника без розвитку патології. Однак, є певна кількість дітей в організмі яких *Mycobacterium tuberculosis* здатна активно розмножуватись і викликати ТБ, подолавши імунологічний захист. За визначенням експертів ВООЗ, базовими елементами «Глобальної стратегії боротьби з туберкульозом після 2015 року» є заходи, які орієнтовані на пацієнта – так звана парадигма персоніфікованої медицини. В першу чергу це вакцинація проти ТБ і рання діагностика ТБ, систематичний скринінг контактних осіб та груп підвищеного ризику, а також профілактичне лікування осіб з високим ризиком [2].

Нажаль, в сфері боротьби з туберкульозом Україна ще досить далека від досягнення тої поставлено мети. За даними ВООЗ, наша країна займає 4 місце у світі за рівнем захворюваності на туберкульоз дорослих, і п'яте місце за рівнем захворюваності дітей серед 53 регіонів, які контролюються Європейським бюро ВООЗ. Середній розрахунковий показник щодо захворюваності дітей в Україні складає 37,4 на 100 тис. дітей, і перевищує офіційний показник в 4,5 рази. Така невтішна ситуація пов'язана із економічними та екологічними проблемами, міграційними процесами та зубожінням значної частини населення, а також недофінансуванням лікувально-оздоровчих закладів протитуберкульозного спрямування, адже стан здоров'я дітей є своєрідним віддзеркаленням соціальних, екологічних та медичних проблем дорослого населення [3].

Функціональна недостатність імунної системи є віковою особливістю організму дитини і водночас підґрунтям більшої вразливості дітей ніж дорослих до різноманітних інфекційних агентів. Слабкий імунний захист призводить до появи хронічної туберкульозної інтоксикації – основної форми туберкульозу у дітей. Однак, у дітей раннього віку можливий вкрай тяжкий перебіг туберкульозного процесу із розвитком міліарного туберкульозу, туберкульозного менінгіту та сепсису. У дітей старшого віку імунна система спроможна локалізувати інфекцію на рівні первинно ушкодженого органу і тому у них частіше розвивається туберкульоз легень.

Самим імунологічно руйнівним процесом в дитинстві може виявитися інфікування іншим імунотропним патогеном, зокрема представниками родини Herpesviridae. Характерною ознакою герпесвірусів є їхня лімфотропність, яка поглиблює недостатність імунної системи за рахунок формування синдрому вторинної імунологічної недостатності.

Цілком вірогідно, що герпесвірусна та туберкульозна інфекції мають негативний вплив одна на одну. За умов реактивації туберкульозної інфекції вірусна інфекція може відігравати неспецифічну роль стимулятора синтезу в імунній системі фактора *Mycobacterium tuberculosis* в макрофагах [4].

У дітей на тлі незрілості імунної системи герпесвірусна інфекція здатна призвести до змін клінічного перебігу туберкульозу і навпаки, активний туберкульозний процес може вплинути на перебіг герпетичної інфекції. Проблема коморбідних станів і поєднаних інфекцій в різних групах ризику набула особливого значення [5, 6]. На сьогодні існує нагальна потреба у дослідженнях, спрямованих на визначення можливих перехресних шляхів імунопатогенезу вірусних і бактеріальних інфекцій, визначенні особливостей міжмолекулярної взаємодії при активації вірусних часток із латентної інфекції або ж при первинному інфікуванні.

Метою дослідження було визначення особливостей перебігу туберкульозу легень, що розгортався у дітей на тлі латентної герпетичної інфекції.

Матеріали і методи. Дослідження проведені в лабораторії імунореабілітології ДУ «ІМІ НАМН». Стан системи вимірювань в лабораторії відповідає вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 «Системи керування вимірюваннями. Вимоги до процесів вимірювання та вимірювального обладнання» за результатами аудиту в Українській системі добровільного оцінювання стану вимірювань (Свідоцтво про відповідність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 № 01-0030/2019, чинне три роки з моменту реєстрації, видано 18.03.2019 р. ДП «Харківський регіональний науково-виробничий центр стандартизації, метрології та сертифікації»).

У дослідженні брали участь 50 дітей, з них 35 хворих дітей, з мікробіологічно та рентгенологічно підтвердженим діагнозом «туберкульоз легень», які отримували протитуберкульозну хіміотерапію в дитячому відділенні КНП ХОР «ОКПТД №7» та 15 практично здорових дітей. Критеріями виключення були інфікування вірусом імунодефіциту людини та відсутність поінформованої згоди батьків на використання біологічного матеріалу дитини у дослідженнях. Середній вік пацієнтів основної групи становив $10,3 \pm 3,1$ року. Контрольна група була повністю співставна за віком і статтю з основною групою.

У всіх дітей обох аналізованих груп на момент обстеження були відсутні клінічні ознаки лабіального або генітального герпесу, вітряної віспи або оперізуючого герпесу, а також інфекційного мононуклеозу. Хворим на туберкульоз органів дихання та особам контрольної групи було проведено комплексне клініко-інструментальне і лабораторне обстеження. Обов'язковими методами були: рентгенографія грудної клітини, бактеріологічне дослідження, загальноклінічне дослідження крові та сечі. Вилучення біологічного матеріалу від хворих проводили за правилами для забору інфекційного матеріалу. Для виявлення антигенів герпесвірусів використовували метод визначення патогенів

безпосередньо в мазках клітин біологічного матеріалу обстежуваних методом флуоресціюючих антитіл за допомогою реакції непрямой імуофлуоресценції з використанням мікроскопа Primo Star виробництва Carl Zeiss (Німеччина) та специфічних моноклональних мишачих антитіл фірми MyBiosource, Inc (USA), постачальником яких було "Immunogen Sp. zoo" (Poland).

Результати досліджень та їх обговорення. У 23 дітей з числа основної клінічної групи діагноз ТБ було встановлено в результаті планової туберкулінодіагностики, причому в чотирьох випадках – з одночасним виявленням сімейного осередку туберкульозної інфекції. Ще у 11 дітей діагноз ТБ було встановлено при обстеженні контактних з хворим на ТБ осіб та у 4 дітей верифікація ТБ стала можливою після проведення планового флюорографічного дослідження. Лише в 7 випадках діагноз ТБ

встановлено після звернення батьків за медичною допомогою з приводу скарг зі сторони респіраторного тракту та появи симптомів інтоксикації. Цей факт заслуговує на особливу увагу, адже свідчить, що принаймні понад 80 % дітей, які хворіють на туберкульоз, своєчасно не отримують спеціалізовану медичну допомогу і мають умови для прогресування туберкульозного процесу. З іншого боку, відсутність явних клінічних проявів інфекційного процесу не лише ускладнює діагностику, а й сприяє поширенню інфекції, особливо в дитячих колективах, як то дитячі садки або школи.

Слід зазначити, що в групі обстежених хворих на туберкульоз органів дихання дітей, найпоширенішими клінічними формами були: туберкульоз внутрішньо грудних лімфатичних вузлів (40 %), первинний туберкульозний комплекс (33 %) (рис. 1).

Клінічні форми туберкульозу

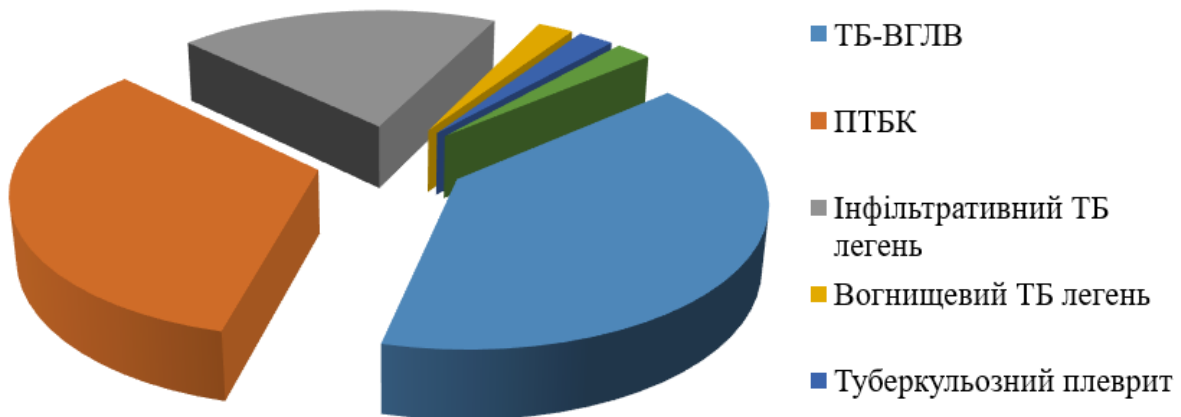


Рисунок 1. Клінічні форми туберкульозу органів дихання у обстежуваних дітей

Такі клінічні форми як туберкульозний плеврит, інфільтративний туберкульоз легень, десемінований туберкульоз та вогнищевий туберкульоз легень виявлялися достовірно рідше.

Проведене дослідження по визначенню рівня інфікування герпесвірусами обох аналізованих груп виявило певні розбіжності. При обстеженні, у хворих на легеневої туберкульоз була визначена латентна герпесвірусна інфекція, причому найпоширенішими патогенами були вірус Епштейна-Бар (HHV4), цитомегаловірус (HHV5) та вірус герпесу людини 6 типу (HHV6). Наступним представником з родини Herpesviridae за частотою виявлення був вірус простого герпесу 1 та 2 типів (HHV1,2). Герпесвірусна інфекція, спричинена вірусами простого герпесу виявлялася у 40 % дітей хворих на туберкульоз органів дихання, що достовірно перевищувало частоту герпетичної інфекції, викликаной вірусом простого герпесу в контрольній групі (16 %). Слід зазначити, що статистично значущих відмінностей щодо наявності латентної герпесвірусної інфекції спричиненої вірусом вітряної віспи або вірусом Varicella-zoster (HHV3) у

хворих на туберкульоз органів дихання та контрольної групи встановити не вдалося.

Особливої уваги заслуговує той факт, що найбільш виразні розбіжності, майже в 4,5 рази між групою дітей хворих на туберкульоз органів дихання та групою контролю були виявлені при змішаних герпесвірусних інфекціях. Дані представлені на рис.2. Так, герпесвірусна мікстинфекція була діагностована у 53 % дітей, хворих на ТБ органів дихання, що достовірно вище за показники групи контролю. Можна припустити, що в умовах наявності герпетичної інфекції, викликаной одночасно кількома вірусами, імунна відповідь на *Mycobacterium tuberculosis* в організмі дитини може не запускатися внаслідок «подвійної» супресії макрофагів/дендритних клітин і збудником туберкульозу і вірусами герпесу одночасно. Аналіз інфікованості обстежуваних окремими представниками родини Herpesviridae виявив певні особливості. Більше половини дітей хворих на туберкульоз органів дихання були інфіковані вірусом Епштейна-Бар (80 %), цитомегаловірусом (53 %) та вірусом герпесу людини 6 типу (62%).

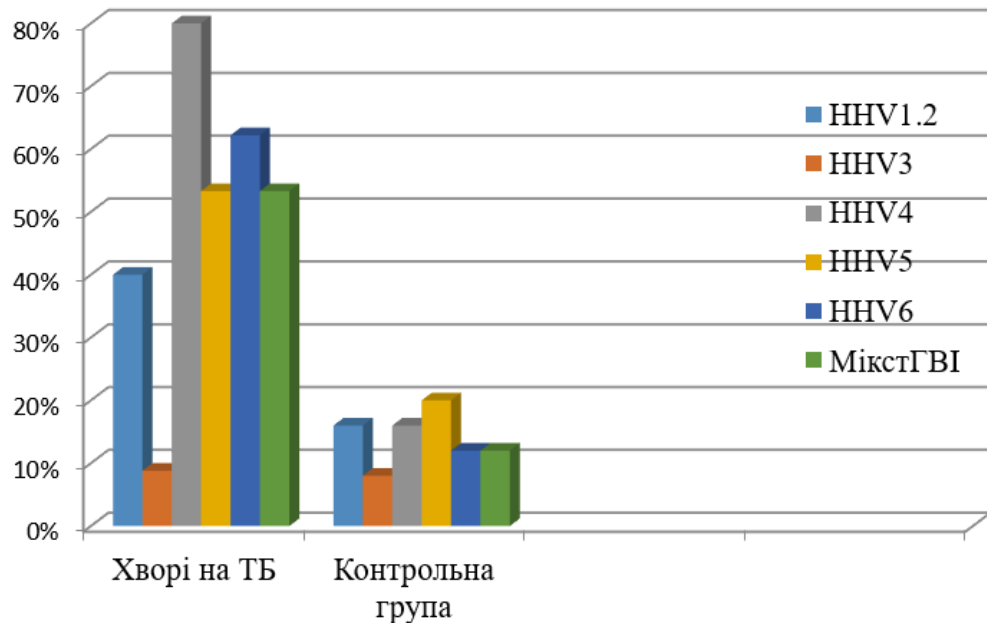


Рисунок 2. Інфікованість обстежуваних груп представниками родини Herpesviridae

Слід зазначити, що серед дітей із туберкульозом внутрішньогрудних лімфатичних вузлів практично всі мали латентну герпесвірусну інфекцію, викликану вірусом Епштейна-Бар. Натомість в групі контролю достовірних розбіжностей між рівнями інфікованості вірусами не зафіксовано, причому її рівень в даній групі в середньому не перевищував 12 %, причому герпесвірусна мікст інфекція мала місце лише у 3 дітей. В контрольній групі було поєднання виключно двох представників герпесвірусів, в той час як у дітей, які хворіли на ТБ одночасно виявляли трьох і більше вірусів з родини Herpesviridae.

Відомо, що на ранній стадії специфічного інфекційного процесу поширення *Mycobacterium tuberculosis* контролює природжений імунітет. В самому ж імунітопатогенезі туберкульозного запалення ключову роль відіграє формування гранульоми, що є особливою рисою мікобактерійної інфекції. Як і в переважній більшості інших інфекційних захворювань, при туберкульозі не зважаючи на наявність багатьох специфічних міжмолекулярних взаємодій, активну роль відіграє місцева лімфоцитарна реакція із залученням різних субпопуляцій Т-клітин та гуморальна імунна відповідь, що обумовлена цілим каскадом цитокінових реакцій [7]. Однак, в умовах герпесвірусної персистенції, яка розгортається на тлі фізіологічної неспроможності ще остаточно не сформованої імунної системи організму дитини створюються сприятливі умови для прогресування туберкульозного процесу незалежно від порядку інфікування інфекційними агентами. Вірусіндукований імунodefіцит може виявитися підґрунтям як для прогресування вже існуючого ТБ, так і розгортання специфічного запалення при первинному інфікуванні *Mycobacterium tuberculosis* на тлі існуючої латентної герпесвірусної інфекції. На нашу думку, діти які мають герпесвірусну інфекцію навіть у латентному стані мають розглядатися в якості групи високого ризику розвитку активного ТБ не залежно від соціально-побутових умов в яких живе

дитина та можливих контактів з хворими на ТБ дорослими.

Висновки Таким чином, отримані результати свідчать, що залучення до патогенезу туберкульозного процесу герпесвірусних агентів може порушити перебіг «звичайного» специфічного інфекційного процесу та призвести до його прогресування. Встановлено наявність асоціативного зв'язку між туберкульозом органів дихання і латентною герпетичною мікстінфекцією, що визначає її як додатковий фактор ризику окрім медико-біологічних та соціально-економічних факторів і потребує додаткового вивчення.

Combination of pulmonary tuberculosis and herpetic infection children

Peremot S.D., Suhanova L.A., Smilyanska M.V., Kashpur N.V., Chernogrebel A.O.

Introduction. The WHO estimates that millions of children become infected with *Mycobacterium tuberculosis* each year, and more than a million develop tuberculosis (TB). Most children are able to immunologically contain or neutralize the pathogen without developing pathology. Our country ranks 4th in the world in the incidence of adult tuberculosis, and fifth in the incidence of children among 53 regions controlled by the WHO European Office. The average estimated incidence of children in Ukraine is 37.4 per 100 thousand children, and exceeds the official figure by 4.5 times.

Material & methods. The study involved 50 children, including 35 sick children, with microbiologically and radiologically confirmed diagnosis of "pulmonary tuberculosis", who received anti-tuberculosis chemotherapy in the pediatric ward of KNP CHOR "OKPTD №7" and 15 healthy children. Patients with respiratory tuberculosis and persons in the control group underwent a comprehensive clinical and instrumental and laboratory examination. The mean age of patients in the main group was 10.3 ± 3.1 years. The control group was completely comparable in age and sex with the main

group. Mandatory methods were: chest radiography, bacteriological examination, general clinical examination of blood and urine. To detect herpesvirus antigens, we used the method of detecting pathogens directly in smears of cells of biological material examined by fluorescent antibodies using indirect immunofluorescence using a Primo Star microscope manufactured by Carl Zeiss (Germany) and specific monoclonal murine antibodies Inc. "Immunogen Sp. Zoo" (Poland). **Results & discussion.** In 23 children from the main clinical group, the diagnosis of TB was established during routine tuberculin testing, and in four cases - with the simultaneous detection of a familial tuberculosis infection. In 11 children the diagnosis of TB was established during the examination of persons in contact with a TB patient and in 4 children the verification of TB became possible after a routine fluorographic examination. Only in 7 cases the diagnosis of TB was established after the parents sought medical help. It should be noted that in the group of examined patients with tuberculosis of the respiratory organs of children, the most common clinical forms were: tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes (40%), primary tuberculosis complex (33%). Tuberculous pleurisy, infiltrative pulmonary tuberculosis, disseminated tuberculosis, and focal pulmonary tuberculosis were significantly less common. Latent herpesvirus infection was detected in patients with pulmonary tuberculosis, with HHV4, HHV5 and HHV6 being the most common pathogens. The next most frequently detected was HHV1.2. Herpesvirus infection caused by herpes simplex viruses was found in 40% of children with respiratory tuberculosis, which significantly exceeded the frequency of herpes infection caused by herpes simplex virus in the control group (16%). There were no statistically significant differences in the presence of latent herpesvirus infection caused by HHV3 in patients with respiratory tuberculosis and the control group. The most pronounced differences, almost 4.5 times between the group of children with respiratory tuberculosis and the control group were found in mixed herpesvirus infections. Herpesvirus mixed infection was diagnosed in 53% of children with respiratory TB, which is significantly higher than in the control group. Analysis of the infection of the surveyed by individual members of the family Herpesviridae revealed features. More than half of children with respiratory tuberculosis were infected with Epstein-Barr virus (80%), cytomegalovirus (53%) and human herpes virus type 6 (62%). Among children with intrathoracic lymph node tuberculosis, almost all had a latent herpesvirus infection caused by Epstein-Barr virus. On the other hand, in the control group there were no significant differences between the levels of virus infection, and its level in this group did not exceed 12% on average, in addition, herpesvirus mixed infection occurred in only 3 children. In the control group there was a combination of only two representatives of herpesviruses, while in children with TB simultaneously detected three or more viruses from the family Herpesviridae. **Conclusion.** Thus, the obtained results indicate that the involvement of herpesvirus agents in the pathogenesis of the tuberculosis process can disrupt the course of the "normal" specific infectious process and lead to its progression. There is an association between

respiratory tuberculosis and latent herpes mixed infection, which identifies it as an additional risk factor in addition to medical-biological and socio-economic factors and requires further study.

Keywords: tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, latent herpesvirus infection, immunological imbalance.

References

1. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2020: executive summary. Geneva; 2020.
2. Tracking universal health coverage. First global monitoring report / World Health Organization, The World Bank. Geneva. WHO. 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/174536/9789241564977_eng.pdf.
3. Responding to the challenges of the TB epidemic in Ukraine in the context of the Global Strategy and Goals for TB Prevention, Treatment and Control: 2015: a multi-departmental approach. Information-methodical manual / V. Rudenko, S. Bortkevych, I. Gorbasenko, V. Pilipenko, N. Kozhan. K. 2019. 49 P.
4. Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A., Mazus A.I., Tsyganova E.V., Serebryakov E.M., Denisova E.A. Specific parameters for formation of the tuberculosis risk group among children with HIV infection in a big city. Tuberculosis and Lung Diseases. 2021. 99(2). 21-28.
5. Petrenko VI Modern view on the problem of combined triple infection: tuberculosis, HIV / AIDS, hepatitis B and C // Tuberculosis, lung diseases, HIV infection. 2012. 4. P. 5–12.
6. Lam JM. Opportunistic fungal infection in children and management. Curr Opin Pediatr. 2018.30.514-9.
7. Haraguchi S., Day N.K., Kamchaisatian W. et al. LMP-420, a smallmolecule inhibitor of TNF-alpha, reduces replication of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis in human cells // AIDS Res Ther. 2006. 31. P.3–8.