

# Клинические формы туберкулеза у детей раннего и дошкольного возраста с носительством вирусов герпеса в мононуклеарных клетках крови

О.В.Панова<sup>1</sup>, В.А.Стаханов<sup>1</sup>, М.А.Стенина<sup>2</sup>, Д.А.Воеводин<sup>2</sup>, Л.И.Кривов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра фтизиатрии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. В.А.Стаханов);

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований, лаборатория фундаментальной и прикладной иммунологии, Москва

Целью исследования была оценка клинических особенностей течения туберкулезного процесса у детей раннего и дошкольного возраста на фоне герпесвирусной инфекции. Наличие вирусной инфекции констатировали при обнаружении ДНК вирусов Эпштейна–Барр, герпеса VI типа, цитомегаловируса в мононуклеарных клетках крови детей. Из 61 обследованного ребенка по результатам ПЦР-диагностики 28 детей (1-я группа) были инфицированы вирусами герпеса, 33 ребенка (2-я группа) данными вирусами не инфицированы. Сопутствующую патологию чаще имели дети в 1-й группе. Вирусами герпеса были инфицированы 12 из 14 детей с диагнозом туберкулезной интоксикации. Туберкулезная интоксикация в структуре клинических форм туберкулеза в 1-й группе составляла 43% и во 2-й группе — лишь 6%. Обсуждена роль вирусной супрессии дендритных клеток как возможного фактора подавления специфического иммунного ответа на микобактерии туберкулеза в лимфатических узлах средостения и возникновения «малых» форм туберкулеза у детей.

**Ключевые слова:** герпесвирусная инфекция, вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса человека VI типа, мононуклеарные клетки крови, туберкулезная интоксикация, ассоциация, «малые» формы туберкулеза

## Clinical forms of tuberculosis in infants and preschool children with carriage of herpes viruses in the blood mononuclear cells

O.V.Panova<sup>1</sup>, V.A.Stakhanov<sup>1</sup>, M.A.Stenina<sup>2</sup>, D.A.Voevodin<sup>2</sup>, L.I.Krivov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Russian National Research University named after N.I.Pirogov, Department of Phthysiology, Moscow (Head of the Department — Prof. V.A.Stakhanov);

<sup>2</sup>The Russian National Research University named after N.I.Pirogov, Institute for Fundamental and Applied Biomedical Research, Laboratory of Fundamental and Applied Immunology, Moscow

The aim of the study was to evaluate the clinical features of the course of tuberculosis in infants and preschool children against herpes infection. The presence of viral infection was noted on detection of DNA viruses: the Epstein–Barr virus, herpes simplex virus type VI, cytomegalovirus in blood mononuclear cells of children. According to the results of PCR diagnosis, 28 (the 1<sup>st</sup> group) of the 61 children surveyed were infected with herpes viruses, 33 children (the 2<sup>nd</sup> group) — were not infected with those viruses. The frequency of comorbidity was higher in the 1<sup>st</sup> group. 12 of 14 children diagnosed with tuberculosis intoxication were infected with herpes viruses. Tuberculosis intoxication in the structure of the clinical forms of tuberculosis in the 1<sup>st</sup> group was 43%, and in the 2<sup>nd</sup> group was only 6%. The role of viral suppression of dendritic cells as a possible factor in the suppression of specific immune response to *Mycobacterium tuberculosis* in the mediastinal lymph nodes and the emergence of «minor» forms of tuberculosis in children was discussed.

**Key words:** herpes virus infection, Epstein–Barr virus, human herpes virus type VI, blood mononuclear cells, tuberculosis intoxication, association, «minor» forms of tuberculosis

### Для корреспонденции:

Панова Ольга Викторовна, ассистент кафедры фтизиатрии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 113209, Москва, Севастопольский пр-т, 26  
Телефон: (495) 120-5110

E-mail: alstrameriaC@yahoo.com

Статья поступила 18.04.2012 г., принята к печати 05.06.2012 г.

**П**роблема сочетания туберкулеза и вирусной инфекции на сегодняшний день недостаточно освещена в литературе. По результатам ряда исследований, мононуклеарные клетки (МНК) крови больных туберкулезом детей могут содержать геном вирусов герпеса, а в осадках мочи с высокой частотой обнаруживают антигены вирусов герпеса и Коксаки

[1, 2]. Другие авторы констатируют сочетание туберкулезной и цитомегаловирусной инфекции у детей и подростков [3], а также высокую инфицированность вирусами простого герпеса взрослых, больных туберкулезом [4]. Таким образом, герпетическая инфекция представляет большой интерес для фтизиопедиатров, поскольку вирусы герпеса распространены повсеместно и первичное инфицирование ими происходит в раннем детском возрасте [5]. Следует отметить, что на фоне значительной супрессии иммунной системы вирусы герпеса могут послужить развитию заболеваний, вызываемых вирусом Эпштейна-Барр (ЭБВ), таких как инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, вирусом герпеса человека VI типа (ВПГ-VI), таких как менингит, менингоэнцефалит, и т.д.

В настоящее время не существует данных о том, как сочетаются две инфекции. Логично предположить, что герпесвирусная и туберкулезная инфекции могут взаимно неблагоприятно влиять друг на друга. У детей на фоне незрелости иммунной системы герпесвирусная инфекция может приводить к изменению клинического течения туберкулезного процесса, и, наоборот, активная туберкулезная инфекция может приводить к изменению течения герпесвирусной инфекции.

При реактивации туберкулезной инфекции вирусная инфекция играет неспецифическую роль стимулятора синтеза в иммунной системе TNF- $\alpha$  и других цитокинов, усиливающих размножение возбудителя туберкулеза в макрофагах [6]. Подобным механизмом действия в полной мере обладают считающиеся условно-патогенными для человека вирусы герпеса, паразитирующие в клетках иммунной системы.

Целью настоящего исследования было изучение клинических особенностей течения туберкулезной инфекции у детей раннего и дошкольного возраста на фоне герпетической инфекции.

## Пациенты и методы

Под наблюдением были дети в возрасте от 6 мес до 6 лет (61 ребенок), находившиеся на обследовании и лечении в детском отделении ТКБ № 7 г. Москвы.

В структуре клинических форм первичного туберкулеза преобладал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов — 35 (57,4%) человек. Диагноз туберкулезной интоксикации был установлен у 14 (23%) детей, первичный туберкулезный комплекс отмечен у 5 (8,2%), туберкулез внелегочных локализаций — у 4 (6,5%) больных, 3 (4,9%) детей были инфицированы *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) без каких-либо рентгенологических и лабораторных признаков локальной формы туберкулеза и симптомов интоксикации. У 15 (25%) из всех обследованных детей выявили осложненное течение первичного туберкулеза и распространенный объем поражения.

У 46 (75,4%) из обследованных детей установлен контакт с больными туберкулезом взрослыми, однако

только у 18 (39,1%) из них заболевание было выявлено при обследовании по поводу данного контакта, у остальных 28 (60,9%) детей — другими методами.

Из 9 детей в возрасте до 1 года, составивших 14,8% всех обследованных, поводом для обследования в противотуберкулезном диспансере у 7 (77,8%) человек был контакт с больным туберкулезом, а у 2 (22,2%) — наличие жалоб. Дети в возрасте от 1 года до 2 лет составили 14 (22,9%) человек. Из них 10 (71,4%) человек были выявлены по результатам туберкулинодиагностики и 4 (28,6%) человека при обследовании по контакту с больными туберкулезом взрослыми. Детей в возрасте от 2 до 4 лет было 22 (36,1%) человека. Из них 20 (90,9%) пациентов выявили по результатам массовой туберкулинодиагностики и 2 (9,1%) — при обращении с жалобами. В возрасте от 4 до 6 лет были обследованы 16 (26,2%) детей. Из них 9 (56,2%) человек были выявлены по результатам массовой туберкулинодиагностики и 7 (43,8%) — при обследовании в связи с контактом со взрослыми больными.

У 41 пациента (67,2%) туберкулез диагностировали своевременно, т.е. процесс находился в фазе инфильтрации, либо не было отмечено признаков локальной формы заболевания.

Всех детей обследовали с помощью комплекса клинических, лабораторных и рентгенологических методов. Рентгенотомографическое исследование включало у всех детей обзорную рентгенографию органов грудной клетки в прямой и боковых проекциях, линейную томографию органов грудной клетки через проекцию корней легких.

Присутствие в мононуклеарных клетках крови детей ДНК вирусов герпеса (ЭБВ, ВПГ-VI, цитомегаловируса) устанавливали на основании результатов ПЦР-диагностики. Мононуклеарные клетки крови для постановки ПЦР получали при фракционировании на градиенте плотности фикоколл-верографин 2,5 мл крови, помещенной в пробирку с раствором антикоагулянта (ЭДТА). Дальнейшее выделение из клеток ДНК, ее амплификацию и детекцию производили в соответствии с инструкцией фирм-производителей тест-систем для выявления вирусных и микробных возбудителей. Для выявления ДНК *M. tuberculosis* использовали тест-систему фирмы «ДНК-технология», ДНК вирусов герпеса — тест-систему компании «Биоком».

МНК крови тестировали на наличие в них ДНК *M. tuberculosis*, вирусов простого герпеса I, II типов (HNV-1, -2), вируса Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловирусов (CMV), вирусов герпеса VI, VII, VIII типов (HNV-6, -7, -8), вируса ветряной оспы (VZV).

## Результаты исследования и их обсуждение

По результатам ПЦР-диагностики были сформированы две группы детей. В 1-ю группу включили 28 детей, у которых в МНК крови обнаружили ДНК вирусов герпеса. В спектре выявляемых в этой подгруппе возбудителей доминировал ЭБВ — у 14

(50%) детей. Частота обнаружения генома ВПГ-VI в 1-й группе составила 14,3% (4 больных), а цитомегаловируса — 3,6% (1 пациент). У 6 (21,4%) детей одновременно определили ДНК ЭБВ и ВПГ-VI. У 3 (10,7%) пациентов обнаружена ДНК вируса герпеса VII типа. Во 2-ю группу включили 33 ребенка, в МНК крови которых ДНК вирусов герпеса методом ПЦР обнаружена не была.

В обеих группах детей, больных туберкулезом, примерно одинаковым было число пациентов из семей с низким социальным статусом (70 и 64% соответственно), детей, которым нерегулярно проводили туберкулиновые пробы (43 и 33%), а также с длительным (более 12 мес) периодом инфицирования МБТ (31 и 22%). Дети как в 1-й, так и во 2-й группе, имели средний размер поствакцинального рубца (после вакцинации бациллой Кальметта-Герена) — 3–5 мм. Частота сопутствующей патологии у детей с положительным и отрицательным результатами ПЦР на наличие ДНК вирусов герпеса отчетливо различалась и составила в 1-й группе  $64 \pm 0,09\%$  и во 2-й —  $30 \pm 0,08\%$  ( $p = 0,01$ ). Структура сопутствующей патологии у детей в обеих группах представлена на рисунке. Обращает на себя внимание наличие в 1-й группе большого числа детей с поражением ЦНС, пороками развития, заболеваниями ЛОР-органов и аллергическими заболеваниями.

Проведен сравнительный анализ особенностей течения туберкулезного процесса у детей в 1-й и 2-й группах. Согласно результатам клинико-рентгенологического обследования, у детей и с положительным, и с отрицательным результатом ПЦР-диагностики с одинаковой частотой отмечено наличие интоксикационного синдрома ( $23 \pm 0,08$  и  $21 \pm 0,1\%$  соответственно,  $p = 0,365$ ). При этом распространенный процесс чаще выявляли у детей во 2-й группе, чем в 1-й ( $51 \pm 0,06$  и  $28 \pm 0,06\%$  соответственно,  $p = 0,1$ ). Достоверных различий в результатах туберкулинодиагностики у детей обеих групп не установлено.

Проведен сравнительный анализ структуры клинических форм первичного туберкулеза у детей 1-й и 2-й группы. В 1-й группе диагноз туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов и туберкулезной интоксикации был поставлен с примерно одинаковой частотой — 14 (50%) и 12 (43%) детям соответственно ( $p > 0,05$ ), а доля детей с прочими клиническими формами составила 7%. У детей во 2-й группе структура клинических форм первичного туберкулеза отличалась. Преобладали больные с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов (73%), доля детей с туберкулезной интоксикацией была достоверно меньше и составила только 6% ( $p < 0,05$ ), а детей с другими клиническими формами — 21%.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что такая клиническая форма как туберкулезная интоксикация тесно ассоциирована с носительством в МНК крови генома вирусов герпеса — 43% детей с положительным результатом ПЦР-диагностики против 6% детей с отрицательным ре-

зультатом ( $p < 0,05$ ). В связи с этим, отдельно проведен анализ группы детей с диагнозом туберкулезной интоксикации.

Группа из 14 детей с диагнозом туберкулезной интоксикации была представлена 8 (57,1%) детьми раннего возраста и 6 (42,9%) детьми дошкольного возраста. Из них 10 (71,4%) человек были впервые обследованы в противотуберкулезном диспансере в связи с контактом с больными взрослыми. Превентивную химиотерапию дети не получали.

Диагноз туберкулезной интоксикации был установлен на основании наличия у пациентов контакта с больными туберкулезом взрослыми, результатов туберкулинодиагностики («виража» туберкулиновых реакций, гиперергической реакции на туберкулин), интоксикационного синдрома (бледность, вялость, периорбитальный цианоз, снижение веса, понижение аппетита, субфебрильная температура, изменения лабораторных показателей), увеличения нескольких групп (6–8) периферических лимфатических узлов [7].

Из 14 больных с диагнозом туберкулезной интоксикации контакт с больными взрослыми был установлен у 12 (85,7%) пациентов. У 9 (75%) из них контакт был постоянным, у 3 (25%) — эпизодическим, у 8 (66,7%) пациентов — бациллярным.

Из очага смерти от туберкулеза были 4 (28,6%) больных с диагнозом туберкулезной интоксикации. У 9 (64,3%) пациентов установлена гиперергическая реакция на туберкулин, у 5 (35,7%) — «вираж» туберкулиновых реакций.

У 3 (21,4%) пациентов симптомы интоксикации были выражены слабо и представлены вялостью, слабостью, бледностью кожных покровов, пониженным весом. У 10 (71,4%) детей симптомы интоксикации были выражены умеренно и представлены интоксикационным синдромом и изменениями ряда лабораторных показателей (умеренный лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы, лимфопения, моноцитоз, незначительное ускорение СОЭ). У 1 (7,1%) ребенка интоксикационный синдром был значительно выражен и, помимо интоксикационного синдрома и изменений лабораторных показателей, проявлялся периодическим повышением температуры до субфебрильных цифр.

Как известно, туберкулезная интоксикация отличается от туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов и других локальных клинических форм туберкулеза в первую очередь отсутствием по результатам рентгеномографического исследования локальных изменений во внутригрудных лимфатических узлах и легких. Однако результаты применения компьютерной томографии (КТ) позволяют утверждать, что рентгенологические различия туберкулезной интоксикации и туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов носят, скорее, количественный характер [8]. Детям, включенным в исследование, КТ грудной клетки не проводили, но применение одних и тех же стандартных лучевых методов (обзорная рентгено-

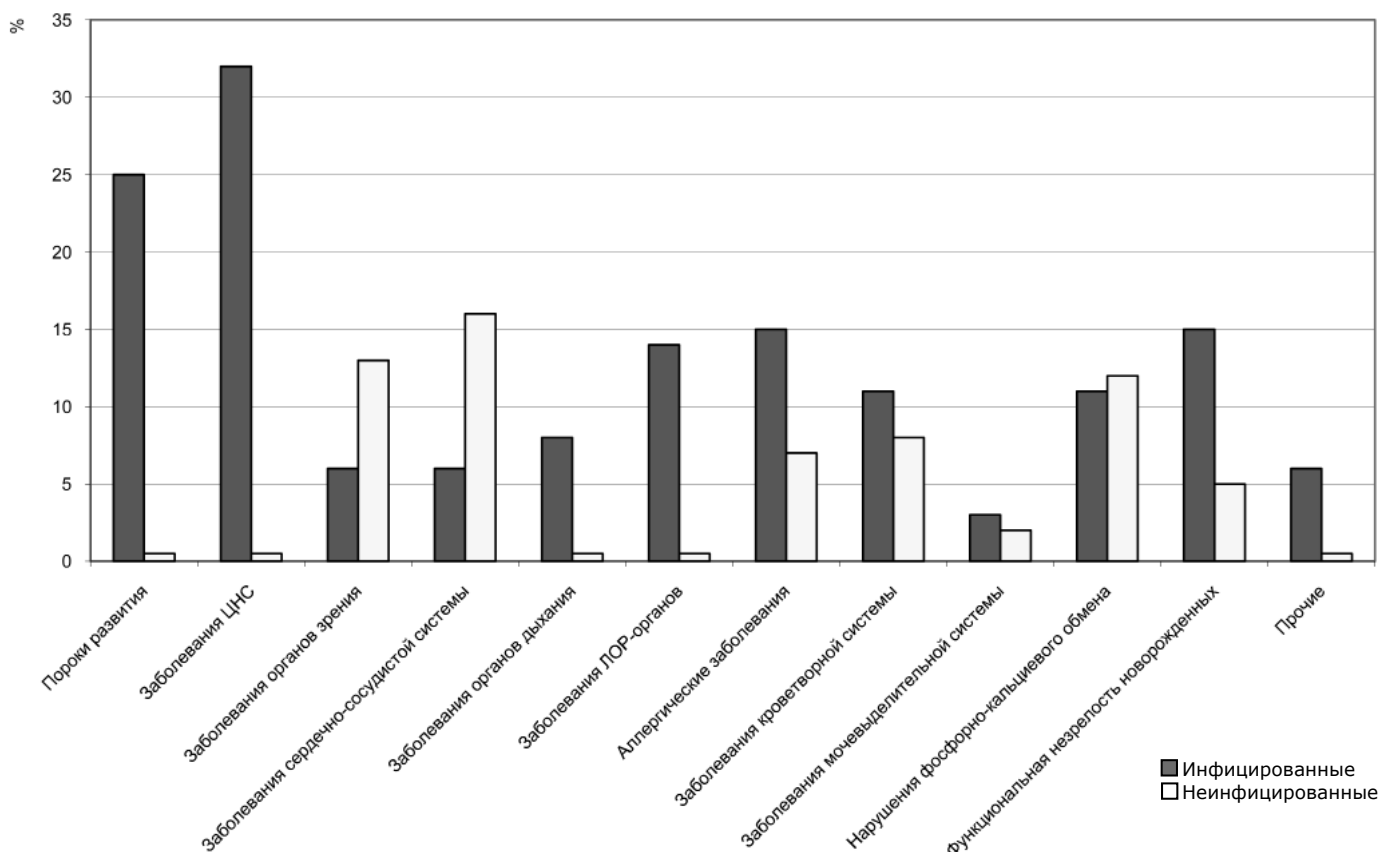


Рисунок. Структура сопутствующей патологии у больных туберкулезом детей в зависимости от наличия или отсутствия герпетической инфекции

графия, томография органов грудной клетки) позволило достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) выявить локальные изменения в органах дыхания у детей 2-й группы, у которых ДНК вирусов герпеса методом ПЦР не выявлена.

Обнаруженный нами факт ассоциации туберкулезной интоксикации как самостоятельной клинической формы туберкулеза с носительством в МНК крови ДНК вирусов герпеса можно объяснить с позиций возможного влияния вирусов на способность макрофагов/дендритных клеток вызывать в лимфатических узлах первичный иммунный ответ на *M. tuberculosis*. Исследования ряда авторов [9] показали, что у мышей при ингаляционном способе заражения микобактериями туберкулеза дендритные клетки захватывают их в легком и транспортируют в лимфатические узлы. В лимфоидной ткани дендритные клетки представляют иммунной системе антигены МБТ, запуская таким образом иммунный ответ с накоплением клеток-эффекторов. *M. tuberculosis* уклоняется от контроля иммунной системы, нарушая миграцию дендритных клеток и презентацию ими антигенов.

В отношении ряда вирусов, в частности, вируса простого герпеса и вируса герпеса VI типа, показано, что вирусная инфекция тормозит созревание дендритных клеток [10, 11]. Она вмешивается в процесс, в ходе которого дендритные клетки утрачивают спо-

собность к захвату в периферических тканях антигенов и последующей миграции в лимфатические узлы и становятся специализированными, представляющими антиген клетками. Известно, что при инфекции, вызываемой вирусом Эпштейна–Барр, вирионы, попадая в моноциты, подавляют их дифференцировку в дендритные клетки [12]. Можно предположить, что при наличии вирусной инфекции выраженный иммунный ответ на *M. tuberculosis* во внутригрудных лимфатических узлах может не развиваться вследствие «двойной» супрессии макрофагов/дендритных клеток возбудителем туберкулеза и герпетическими вирусами.

Согласно полученным нами данным, можно сделать вывод, что дети с такой вызывающей определенные трудности для врачей клинической формой первичного туберкулеза, как туберкулезная интоксикация, требуют проведения дополнительных мероприятий. Необходимы диагностические исследования (иммунологические и молекулярно-генетические, компьютерная томография), повышающие эффективность диагностики туберкулезной и вирусной инфекции, а также особые терапевтические мероприятия, направленные на подавление репликации вирусов герпеса и устранение вирусной супрессии иммунной системы, в сочетании с рациональным противотуберкулезным лечением.

## Литература

1. Нелюбин В.Н., Мудров В.П., Панова О.В. и др. Микст-инфекция *Mycobacterium tuberculosis*, Epstein-Barr virus, Herpes human virus VI у детей // Межд. мед. журн. 2005. №4. С.100–101.
2. Стенина М.А., Воеводин Д.А., Стаханов В.А. и др. Тканевая гипоксия и дисбиоз кишечника при туберкулезе у детей // Бюл. экспер. биол. и мед. 2003. №2. С.205–207.
3. Сиренко И.А., Шматько С.А., Смелянская М.В. и др. Влияние цитомегаловирусной инфекции на течение туберкулеза у детей и подростков // Пробл. туб. и бол. легких. 2003. №8. С.7–9.
4. Каралян М.А., Степанян С.М., Улумян А.К., Карапетян Э.Т. Естественно-киллерный иммунодефицит и герпесвирусная инфекция при туберкулезе // Пробл. туб. и бол. легких. 2007. №3. С.25–28.
5. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н. и др. Герпесвирусная инфекция. М.: Медицина, 2007. 120 с.
6. Naguchi S., Day N.K., Kamchaisatian W. et al. LMP-420, a small-molecule inhibitor of TNF-alpha, reduces replication of HIV-1 and *Mycobacterium tuberculosis* in human cells // AIDS Res Ther. 2006. №31. P.3–8.
7. Король О.И., Лозовская М.Э., Клочкова Л.В. и др. Диагностика, клиника и лечение туберкулеза у детей и подростков. Спб., 2003. 124 с.
8. Гегеева Ф.Е., Лазарева Я.В., Аксенова В.А. Сравнительная характеристика рентгенологического исследования для диагностики «малых» форм туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов // Пробл. туб. и бол. легких. 2006. №5. С.23–28.
9. Wolf A.J., Linas B., Trevejo-Nunez G.J. et al. *Mycobacterium tuberculosis* infects dendritic cells with high frequency and impairs their function in vivo // J. Immunol. 2007. V.179. №4. P.2509–2519.
10. Salio M., Cella M., Suter M., Lanzavecchia A. Inhibition of dendritic cell maturation by herpes simplex virus // Eur. J. Immunol. 1999. V.29. №10. P.3245–3253.
11. Kakimoto M., Hasegawa A., Fujita S., Yasukawa M. Phenotypic and functional alterations of dendritic cells induced by human herpesvirus 6 infection // J. Virol. 2002. V.76. №20. P.10338–10345.
12. Li L., Liu D., Hutt-Fletcher L. et al. Epstein-Barr virus inhibits the development of dendritic cells by promoting apoptosis of their monocyte precursors in the presence of granulocyte macrophage-colony-stimulating factor and interleukin-4 // Blood. 2002. V.99. №10. P.3725–3734.

### Информация об авторах:

Стаханов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 113209, Москва, Севастопольский пр-т, 26  
Телефон: (495) 120-5110  
E-mail: stakhanov03@rambler.ru

Стенина Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор лаборатории фундаментальной и прикладной иммунологии НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 434-4565  
E-mail: stenina\_ma@rsmu.ru

Воеводин Дмитрий Анатольевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории фундаментальной и прикладной иммунологии НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 434-4565

Кривов Леонид Иванович, кандидат сельскохозяйственных наук, старший научный сотрудник лаборатории фундаментальной и прикладной иммунологии НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 434-4565

## ИЗ ЖИЗНИ УНИВЕРСИТЕТА



### VIII Международная (XVII Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых

Москва, 21 марта 2013 г.

Молодежное научное общество Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова приглашает студентов и молодых ученых (до 35 лет) принять участие в VIII Международной (XVII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых.

В рамках конференции будут работать следующие секции: акушерство и гинекология, анестезиология и реаниматология, внутренние болезни, детская хирургия, заболевания органов головы и шеи, медико-биологические проблемы, медицинская психология и психиатрия, молекулярная биология и медицинские нанобиотехнологии, общественное здоровье, экономика здравоохранения и гуманитарные науки, педиатрия, хирургические болезни. Рабочие языки конференции: русский, английский.

Тезисы научных работ будут опубликованы в специальном выпуске журнала «Вестник Российского государственного медицинского университета», который имеет аттестацию ВАК. Электронная версия журнала будет размещена на сайте конференции.

**Адрес проведения конференции:** Москва, ул. Островитянова, 1.

**Сайт конференции:** [pirogovka.rsmu.ru](http://pirogovka.rsmu.ru)

**E-mail:** [sno@rsmu.ru](mailto:sno@rsmu.ru)