



Нарушения иммунитета у больных туберкулезом легких с первичной и приобретенной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза

Э. ЛЕСНИК¹, С. ГИНДА²

¹Государственный медицинско-фармацевтический университет им. Николая Тестемицану, г. Кишинев, Республика Молдова

²Институт пневмофизиологии им. Кирилла Драганюка, г. Кишинев, Республика Молдова

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить основные показатели клеточного, гуморального иммунитета и естественной резистентности у больных туберкулезом (ТБ) с первичной и приобретенной множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя; провести изучение корреляции этих показателей с клинико-рентгенологическими проявлениями.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование, в которое включены 169 больных туберкулезом легких (ТБЛ), из них у 80 – группа сравнения (ГС) – был впервые выявленный лекарственно-чувствительный ТБЛ, у 89 – основная группа (ОГ) – был ТБ с МЛУ. ОГ была распределена на две подгруппы: ОГ-1 – 40 больных с первичным МЛУ-ТБ; ОГ-2 – 49 больных с приобретенной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) во время лечения ТБ. Иммунологическое исследование включало реакцию бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) на фитогемагглютинин и туберкулин (ППД), иммунофенотипирование CD3⁺- и CD19⁺-лимфоцитов; рассчитывались фагоцитарный индекс и фагоцитарное число; использовался тест восстановления нитросинего тетразолия, определялась концентрация иммуноглобулинов и антимикобактериальных антител.

Результаты. Клинико-лабораторные показатели свидетельствовали о наиболее тяжелом течении МЛУ-ТБ, особенно с приобретенной лекарственной устойчивостью МБТ, что подтверждалось тяжестью дефицита клеточного иммунитета и естественной резистентности, а также гиперактивностью гуморального иммунитета. Показатели CD3⁺ и РБТЛ на ППД отрицательно коррелировали с клиническими проявлениями и рентгенологическими характеристиками, которые свидетельствовали о более тяжелом течении легочного ТБ у больных с МЛУ-ТБ, особенно с приобретенной МЛУ МБТ, при этом CD19⁺ и концентрация антимикобактериальных антител положительно коррелировали с клиническими и рентгенологическими проявлениями.

Выводы. Показатели клеточного иммунитета и естественной резистентности были наиболее снижены у больных с приобретенной МЛУ МБТ по сравнению с первичной МЛУ МБТ и лекарственно-чувствительными МБТ. Показатели гуморального иммунитета выявили повышение активности для компенсации недостаточности клеточного иммунитета вне зависимости от типа резистентности МБТ.

Ключевые слова: туберкулез, клеточный иммунитет, естественная резистентность, гуморальный иммунитет

Для цитирования: Лесник Э., Гинда С. Нарушения иммунитета у больных туберкулезом легких с первичной и приобретенной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 10. – С. 50-56. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-50-56>

Immune Disorders in Patients with Pulmonary Tuberculosis with Primary and Acquired Drug-Resistance of *Mycobacterium Tuberculosis*

E. LESNIK¹, S. GINDA²

¹Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

²Kirill Draganyuk Phthisiopulmonology Institute, Chisinau, Republic of Moldova

ABSTRACT

The objective: to evaluate main parameters of cellular, humoral immunity and natural resistance in tuberculosis patients with primary and acquired multiple drug resistance; to study the correlation of these parameters with clinical and radiological manifestations.

Subjects and Methods. A prospective study was conducted which included 169 patients with pulmonary tuberculosis, 80 of them were new cases of drug susceptible pulmonary tuberculosis and they made the Comparison Group (CG), and 89 patients suffered from multiple drug resistant tuberculosis and they made the Main Group (MG). The Main Group was divided into 2 subgroups: MG-1 – 40 patients with primary multiple drug resistant tuberculosis; MG-2 – 49 patients who acquired drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* during treatment of tuberculosis.

The immune assays included the lymphocyte blast transformation reaction (LBTR) to phytohemagglutinin and tuberculin (PPD), immunophenotyping of CD3⁺ and CD19⁺ cells; phagocytic index and phagocytic number were calculated; nitro blue tetrazolium test was used, concentrations of immunoglobulins and antimycobacterial antibodies were determined.

Results. The clinical laboratory data demonstrated a more severe course of the disease in patients with multiple drug resistant tuberculosis, especially in those with acquired multiple drug resistant tuberculosis which was confirmed by the severity of immune deficiencies of the cellular immunity and innate resistance as well as by the overactivity of humoral immunity. The levels of CD3⁺ and LBTR reaction to PPD had a negative correlation with clinical manifestations and radiological features demonstrating the severity of pulmonary tuberculosis in patients with multiple drug resistance, especially in those with acquired multiple drug resistance; and CD19⁺ and antimycobacterial antibodies positively correlated with clinical manifestations and radiological signs.

Conclusions. Parameters of cellular immunity and natural resistance were the lowest in the patients with acquired multiple drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* versus primary multiple drug resistance and drug susceptible *Mycobacterium tuberculosis*. Parameters of humoral immunity demonstrated the increased activity to compensate for the insufficiency of cellular immunity regardless of the type of resistance of *Mycobacterium tuberculosis*.

Key words: tuberculosis, cellular immunity, innate resistance, humoral immunity

For citations: Lesnik E., Ginda S. Immune disorders in patients with pulmonary tuberculosis with primary and acquired drug-resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 10, P. 50-56 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-50-56>

Для корреспонденции:

Эвелина Лесник
E-mail: evelinalesnic@yahoo.com

Correspondence:

Evelina Lesnik
Email: evelinalesnic@yahoo.com

В Республике Молдова (РМ) туберкулез (ТБ) остается основной проблемой общественного здравоохранения. В РМ в 2020 г. было зарегистрировано 1 762 новых случая и рецидива ТБ, что меньше по сравнению с 2019 г., когда было 2 877 таких случаев, и на 41,6% меньше по сравнению с 2018 г., когда их было 3 016. Также РМ входит в число стран Европейского региона с самым высоким уровнем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) [9]. Всемирная организация здравоохранения констатировала, что 33% (30-35%) новых случаев ТБ в РМ вызваны штаммами МБТ с МЛУ, а среди ранее леченных у 60% лекарственная устойчивость возникла во время противотуберкулезной терапии [9]. В соответствии с вышеуказанными путями возникновения МЛУ-ТБ все новые случаи определяются как первичный МЛУ-ТБ, а случаи возникновения МЛУ-ТБ во время химиотерапии длительностью не менее 1 мес. определяются как вторичный МЛУ-ТБ [1, 4]. Ранняя диагностика и начало противотуберкулезного лечения в соответствии с лекарственной устойчивостью МБТ и применение иммуномодуляторов дают пациенту более высокие шансы на выздоровление [5]. Исследования показали, что у пациентов с МЛУ-ТБ клинические и рентгенологические проявления заболевания более выражены, а эффективность лечения низка [1, 2, 4, 6, 7]. Для использования патогенетической терапии, в частности иммуотропной [5, 7, 8], необходима информация о состоянии иммунитета у пациентов с МЛУ-ТБ.

Цель исследования: оценить основные показатели клеточного, гуморального иммунитета и естественной резистентности у больных ТБ с первичной и приобретенной МЛУ возбудителя; провести изучение корреляции этих показателей с клинико-рентгенологическими проявлениями.

Материал и методы

Дизайн исследования. Проведено проспективное исследование, в которое включены 169 больных туберкулезом легких (ТБЛ), из них у 80 – группа сравнения (ГС) – был впервые выявленный лекарственно-чувствительный ТБЛ, у 89 – основная группа (ОГ) – был ТБ с МЛУ. ОГ распределена на две подгруппы: ОГ-1 – 40 больных с первичной

МЛУ МБТ, ОГ-2 – 49 больных с приобретенной МЛУ МБТ во время лечения ТБ. Больные находились на лечении в специализированных учреждениях здравоохранения: Городская клиническая больница фтизиопульмонологии города Кишинева и Институт фтизиопульмонологии им. Кирилла Драганюка. Критериями включения в исследование были: возраст более 18 лет; бактериологически подтвержденный диагноз ТБ легких, подтвержденная лекарственная чувствительность МБТ или МЛУ МБТ, подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Методы исследования

Иммунологическое исследование проводили сразу после включения в исследование. Для оценки функциональной активности клеточного иммунитета использовали реакцию бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) на фитогемагглютинин (ФГА), для оценки специфической клеточной сенсибилизации – РБТЛ с туберкулином (ППД) [1]. Для количественной оценки CD3⁺- и CD19⁺-лимфоцитов крови – фенотипирование иммунных клеток методом проточной цитометрии FlowCytometry (Partec PAS I) согласно инструкции производителя и с использованием соответствующих наборов. Для оценки естественной резистентности определяли фагоцитарный индекс (ФИ) и фагоцитарное число (ФЧ) по методике С. А. Павловича [3]. Для оценки функциональной активности нейтрофилов использовали тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) по методике, описанной В. Н. Парс [9]. Содержание иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM определяли методом твердофазного ИФА с использованием реактивов ООО «Вектор-БЕСТ» (Россия) согласно инструкции производителя. Концентрацию антимикобактериальных антител в сыворотке крови оценивали методом ИФА с использованием реактивов Института Л. Пастера (Санкт-Петербург, Россия).

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS 23.0. Для проверки значимости различий между показателями в группах использовали точный тест Фишера или Т-критерий Стьюдента. Порог статистической значимости был $p < 0,05$. Для выявления силы и направления корреляционной связи между двумя варьирующими признаками был применен корреляционный анализ

и определен коэффициент корреляции (r) Спирмена. Корреляционная связь оценивалась следующим образом: при r от +0,3 до +0,49 – слабая; при r от +0,5 до +0,69 – умеренная; при r от +0,7 и выше – сильная.

Все выполненные процедуры соответствовали национальному законодательству. Исследование одобрено комитетом по биоэтике Государственного университета медицины и фармации им. Николая Тестемицану в 2017 г. (протокол клинического исследования 14 с 20.10.2017).

Результаты исследования

Во всех группах число мужчин преобладало над числом женщин в соотношении 2,1:1 в ГС; 1,7:1 в ОГ; 2,1:1 в ОГ-1; 1,5:1 в ОГ-2. Распределение по возрасту в группах и подгруппах представлено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, группы ГС и ОГ не имели статистически значимых различий по полу и возрасту пациентов. При сравнении между подгруппами обращает на себя внимание, что в подгруппе ОГ-2 статистически значимо чаще встречался возраст ≥ 45 лет, чем в ОГ-1.

Оценка клинических и лабораторных данных

У всех больных был диагностирован инфильтративный ТБЛ. Распространенность процесса более 3 сегментов была статистически значимо чаще у больных ОГ-2 по сравнению с ГС ($p < 0,01$) и ОГ-1 ($p < 0,01$). Двусторонние поражения были чаще у больных ОГ по сравнению с ГС ($p < 0,01$) и в ОГ-2 по сравнению с ОГ-1 ($p < 0,01$). Распад легочной па-

ренхимы был у большинства пациентов обеих групп и подгрупп без достоверных различий (табл. 2). Все пациенты были бактериовыделителями, у всех получены данные о лекарственной чувствительности МБТ, что и позволило распределить пациентов в группы и подгруппы.

Было проведено сравнение между группами и подгруппами по срокам проявления клинических синдромов во время лечения, срокам лечения в стационаре, срокам заживления полостей распада на фоне лечения (табл. 3).

Как видно из табл. 3, такие клинические проявления, как астения, субфебрильная лихорадка, кашель, слизисто-гнойная мокрота, боль в грудной клетке, статистически значимо имели большую длительность в ОГ, чем в ГС, то есть при ТБ с МЛУ.

Также из табл. 3 видно, что такие симптомы, как потеря массы тела, лихорадка, ночная потливость, одышка, боль в грудной клетке, кровохарканье, имели статистически значимую большую длительность в подгруппе ОС-2 (при приобретенной МЛУ МБТ), чем в подгруппе ОС-1 (при первичной МЛУ МБТ). Также сроки пребывания в стационаре и сроки рубцевания полостей распада были статистически значимо больше в подгруппе ОС-2, чем в подгруппе ОС-1.

Для количественной и качественной оценки клеточного иммунитета были использованы лимфоциты периферической крови. Функциональная активность лимфоцитов (табл. 4) по тесту РБТЛ на ФГА была снижена во всех исследуемых группах и подгруппах, но разница достигала статистиче-

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту (в абс.ч. и %)

Table 1. Distribution of patients by gender and age (abs. number and %)

Параметры	Параметры	ГС (n = 80) абс. (%)	ОГ (n = 89) абс. (%)	ОГ-1 (n = 40) абс. (%)	ОГ-2 (n = 49) абс. (%)
Пол	мужчины	54 (67,50 ± 5,24)*	56 (62,90 ± 5,12)*	27 (67,50 ± 7,41)*	29 (59,20 ± 7,11)*
	женщины	26 (32,50 ± 5,24)	33 (37,10 ± 5,12)	13 (32,50 ± 7,41)	20 (40,80 ± 7,01)
Возрастные группы	18-44 лет	37 (46,20 ± 5,57)	42 (47,20 ± 5,29)	25 (62,50 ± 7,65)	17 (34,60 ± 6,81)
	≥ 45 лет	43 (53,70 ± 5,57)	47 (52,80 ± 5,29)	15 \diamond (37,50 ± 7,65)	32 \diamond (65,40 ± 6,81)

Примечание: применяемый статистический тест – точный тест Фишера.

* – статистически значимое различие между числом мужчин и женщин внутри группы или подгруппы;

\diamond – статистически значимое отличие между подгруппами ОГ-1 и ОГ-2

Таблица 2. Распределение пациентов по распространенности процесса (рентгенологические данные) в группах и подгруппах

Table 2. Distribution of patients by dissemination of the disease (X-ray data) in the groups and subgroups

Параметры	КГ (n = 80)	ОГ (n = 89)	ОГ-1 (n = 40)	ОГ-2 (n = 49)
	Число пациентов, абс. (%)			
Распространенность (более 3 сегментов)	40 (50,00 ± 5,59)	65 (73,10 ± 4,71) \square	22(55,00 ± 7,89) \diamond	43 (87,70 ± 4,68) \square
Двусторонний процесс	42 (52,50 ± 5,58)	63 (70,70 ± 4,82) \square	26 (65,00 ± 7,54)	37 (75,50 ± 6,14) \square
Распад легочной паренхимы	63 (78,70 ± 4,57)	67 (75,30 ± 4,57)	28 (70,00 ± 7,42)	39 (79,60 ± 5,76)

Примечание: применяемый статистический метод – точный критерий Фишера.

\square – статистически значимое отличие по сравнению с КГ;

\diamond – статистически значимое отличие между ОГ-1 и ОГ-2

Таблица 3. Продолжительность различных патологических проявлений в группах и подгруппах ($M \pm m$)

Table 3. Duration of different manifestations of the disease in the groups and subgroups ($M \pm m$)

Параметры		КГ (n = 80)	ОГ (n = 89)	ОГ-1 (n = 40)	ОГ-2 (n = 49)
		Продолжительность (в сутках) ($M \pm m$)			
Интоксикационный синдром	астения	63,0 ± 1,6	74,0 ± 3,1 [□]	68,0 ± 5,01	89,0 ± 2,7 [□]
	потеря массы тела	59,5 ± 6,7	62,2 ± 6,2	58,4 ± 5,6 [◇]	82,1 ± 7,2 [□]
	лихорадка / субфебрильная температура	5,2 ± 0,8	12,3 ± 1,3 [□]	6,7 ± 2,0 [◇]	16,6 ± 1,7 [□]
	ночная потливость	23,5 ± 1,2	29,2 ± 3,4	27,2 ± 3,4 [◇]	32,4 ± 2,7 [□]
Бронхлегочный синдром	кашель	36,0 ± 2,9	50,3 ± 5,5 [□]	54,3 ± 7,7 [□]	55,1 ± 7,92 [□]
	слизисто-гнойная мокрота	19,2 ± 2,3	47,6 ± 5,6 [□]	52,1 ± 7,9 [□]	51,8 ± 8,1 [□]
	одышка	9,4 ± 1,3	12,3 ± 3,9	10,5 ± 3,4 [◇]	14,2 ± 4,3 [□]
	боль в грудной клетке	4,8 ± 2,5	8,6 ± 3,2 [□]	6,4 ± 1,8 [◇]	12,8 ± 5,4 [□]
	кровохарканье	2,1 ± 1,1	15,5 ± 6,9 [□]	3,9 ± 2,9 [◇]	17,2 ± 6,7 [□]
Показатели лечения	пребывание в стационаре (дни)	63,4 ± 2,4	141,0 ± 7,1 [□]	127,0 ± 10,2 [◇]	152,7 ± 9,4 [□]
	рубцевание полостей распада легкого	65,0 ± 2,9	131,0 ± 7,8 [□]	114,0 ± 10,8 [◇]	146,0 ± 10,9 [□]

Примечание: применяемый статистический метод – Т-критерий Стьюдента.

□ – статистически значимое отличие по сравнению с ГС;

◇ – статистически значимое отличие между ОГ-1 и ОГ-2

Таблица 4. Результаты оценки клеточного иммунитета в группах и подгруппах (%)

Table 4. Results of the cellular immunity assessment in the groups and subgroups (%)

Параметры	ГС (n = 80)	ОГ (n = 89)	ОГ-1 (n = 40)	ОГ-2 (n = 49)
РБТЛ на ФГА (%)	62,80 ± 0,72	55,30 ± 1,32	57,60 ± 1,78	53,70 ± 1,91 [□]
РБТЛ на ППД (%)	5,00 ± 0,34	3,70 ± 0,19 [□]	3,90 ± 0,27 [□]	3,40 ± 0,27 [□]
CD3 ⁺ (%)	61,60 ± 0,96	54,60 ± 0,74 [□]	56,40 ± 2,52 [□]	53,70 ± 1,01 [□]

Примечание: применяемый статистический метод – Т-критерий Стьюдента.

□ – статистически значимое отличие по сравнению с ГС;

◇ - статистически значимое отличие между ОГ-1 и ОГ-2

ской значимости только между ГС и подгруппой ОГ-2 ($p < 0,05$). Показатель РБТЛ на ППД выявил низкую специфическую пролиферативную активность Т-лимфоцитов в ОГ и обеих подгруппах по сравнению с КГ ($p < 0,001$). Уровень CD3⁺-лимфоцитов был ниже в ОГ и подгруппах ОГ-1 и ОГ-2 по сравнению с ГС ($p < 0,05$), самый низкий показатель был в ОГ-2. Статистически значимой разницы между показателями в ОГ-1 и ОГ-2 не было (табл. 4).

Уровень В-лимфоцитов (CD19⁺-клеток) (табл. 5) был высоким в ОГ и обеих подгруппах по сравнению с КГ ($p < 0,001$). Высокий уровень IgA был определен в ОГ и обеих подгруппах по сравнению с ГС ($p < 0,01$). Концентрация IgM была по сравнению с ГС значимо выше в группе ОГ ($p < 0,01$), в подгруппе ОГ-2 ($p < 0,01$) и в подгруппе ОГ-1 ($p < 0,001$), а также статистически значима была разница между подгруппами ОГ-1 и ОГ-2 ($p < 0,05$). Также отмечено значимое повышение concentra-

Таблица 5. Результаты оценки гуморального иммунитета

Table 5. Results of the humoral immunity assessment

Параметры	ГС (n = 80)	ОГ (n = 89)	ОГ-1 (n = 40)	ОГ-2 (n = 49)
CD19 ⁺ (%)	8,20 ± 0,48	16,00 ± 0,65 [□]	15,60 ± 0,79 [□]	16,60 ± 1,11 [□]
Средние значения ($M \pm m$)				
IgA (g/l)	2,70 ± 0,09	3,30 ± 0,06 [□]	3,40 ± 0,08 [□]	3,30 ± 0,09 [□]
IgM (g/l)	1,60 ± 0,07	2,00 ± 0,06 [□]	2,30 ± 0,07 [□]	1,9 ± 0,1 [◇]
IgG (g/l)	14,80 ± 0,36	17,70 ± 0,24 [□]	17,60 ± 0,31 [□]	17,50 ± 0,37 [□]
Анти-МБТ антитела (y.e.)	3,10 ± 0,17	4,90 ± 0,15 [□]	4,90 ± 0,20 [□]	5,00 ± 0,23 [□]

Примечание: статистический метод – Т-критерий Стьюдента.

□ – статистически значимое отличие по сравнению с ГС;

◇ – статистически значимое различие между ОГ-1 и ОГ-2

ции IgA в группе ОГ и обеих подгруппах по сравнению с ГС. Средний уровень IgG в сыворотке крови был выше в ОГ и обеих подгруппах ОГ-1 и ОГ-2 по сравнению с ГС ($p < 0,01$). Средняя концентрация антимикобактериальных антител в сыворотке крови была статистически выше в ОГ, ОГ-1 и ОГ-2 по сравнению с ГС ($p < 0,001$). Результаты подтвердили, что показатели гуморального иммунитета, оцененного по содержанию CD19⁺-клеток и концентрации антимикобактериальных антител, были повышены у больных с МЛУ-ТБ и были более высокими у больных ОГ-1, но статистическая значимость не достигнута (табл. 5).

Оценка естественной резистентности представлена в табл. 6. Как следует из табл. 6, показатели ФЧ и ФИ были статистически значимо снижены в подгруппе ОГ-2 по сравнению с ГС ($p < 0,05$). Функциональная активность нейтрофилов, оцениваемая с помощью теста восстановления НСТ, была примерно одинаковой в группах и подгруппах.

Чтобы определить корреляцию между иммунологическими показателями и продолжительностью клинических и рентгенологических проявлений был использован коэффициент корреляции Спирмена (R) (табл. 7). В соответствии с полученными результатами в ГС констатировали: очень слабую или слабую отрицательную корреляцию между показателем CD3⁺ и продолжительностью таких клинических проявлений, как астения, потеря массы тела, лихорадка или субфебрилитет, одышка, боль в груди и кровохарканье; среднюю отрицательную корреляцию между показателем CD3⁺ и продолжительностью кашля, распространенностью ТБ и распадом легочной паренхимы. Одновременно определена слабая отрицательная корреляция показателя РБТЛ на ППД с продолжительностью таких клинических проявлений, как астения, потеря массы тела, лихорадка или субфебрилитет, одышка, боль в груди и кровохарканье и средняя отрицательная корреляция с продолжительностью кашля, распространенным ТБ и наличием распада легочной паренхимы. Показатель CD19⁺ и концентрация антимикобактериальных антител слабо положительно коррелировали с продолжительностью всех клинических признаков интоксикационного синдрома и в средней степени – с продолжительностью кашля, распространенным ТБ и наличием распада легочной паренхимы.

В подгруппе ОГ-1 была выявлена очень слабая или слабая отрицательная корреляция между показателями CD3⁺ и РБТЛ на ППД и всеми клиническими проявлениями, кроме лихорадки или субфебрилитета, и кровохарканьем, которые отрицательно в средней степени коррелировали с продолжительностью кашля, распространенным ТБ и в сильной степени – с наличием распада легочной паренхимы. Показатели CD19⁺ и концентрация антимикобактериальных антител коррелировали положительно, но слабо, с продолжительностью астении, в средней степени – с продолжительностью потери массы тела, лихорадкой, одышкой, болью в груди, кровохарканьем, кашлем, наличием распространенного ТБ и распада легочной паренхимы. В ОГ-2 была получена очень слабая или слабая отрицательная корреляция между показателем CD3⁺ и продолжительностью таких клинических проявлений, как астения, потеря массы тела, лихорадка или субфебрилитет, боль в груди, кашель, и наличием распространенного процесса и распада легочной ткани. Показатель РБТЛ на ППД отрицательно и слабо коррелировал с продолжительностью таких клинических проявлений, как астения, потеря массы тела, и в средней степени с лихорадкой или субфебрилитетом, кровохарканьем, одышкой, болью в груди, кашлем и сильно – с наличием распространенного процесса и распада легочной ткани. Уровень CD19⁺ коррелировал слабо положительно с продолжительностью астении и в средней степени – с длительностью потери массы тела, лихорадкой, одышкой, грудной боли, кровохарканьем, кашлем и с наличием распространенного процесса и распада легочной ткани. Уровень антимикобактериальных антител в средней степени положительно коррелировал с продолжительностью астении, лихорадки или субфебрилитета, кровохарканьем, слабо – со сроками потери массы тела, одышкой, в средней степени – с продолжительностью кашля, распространенным ТБ и сильно – с распадом легочной паренхимы (табл. 7).

Заключение

Клинико-лабораторные показатели, такие как длительность интоксикационного синдрома, распространенность туберкулезного процесса,

Таблица 6. Оценка естественной резистентности

Table 6. Assessment of innate resistance

Параметры	ГС (n = 80)	ОГ (n = 89)	ОГ-1 (n = 40)	ОГ-2 (n = 49)
ФЧ (%)	81,20 ± 0,61	71,30 ± 1,42	72,1 ± 1,2	68,90 ± 2,27 [□]
ФИ (y.e.)	5,00 ± 0,27	4,40 ± 0,22	4,7 ± 0,2	4,10 ± 0,14 [□]
НСТ (y.e.)	0,11 ± 0,003	0,110 ± 0,003	0,120 ± 0,004	0,110 ± 0,005

Примечание: применяемый статистический метод – Т-критерий Стьюдента.

□ – статистически значимое отличие по сравнению с ГС

Таблица 7. Корреляции между иммунологическими показателями и продолжительностью клинических и рентгенологических проявлений в группах и подгруппах

Table 7. Correlations between immunological parameters and duration of clinical and radiological manifestations in the groups and subgroups

Клинические показатели	Иммунологические показатели	r^* ГС	r^* ОГ-1	r^* ОГ-2
Астения	CD3 ⁺	-0,14 ¹	-0,17 ¹	-0,15 ¹
	РБТЛ на ППД	-0,37 ²	-0,28 ³	-0,47 ²
	CD19 ⁺	0,51 ³	0,47 ²	0,58 ³
	анти-МБТ антитела	0,58 ³	0,61 ³	0,63 ³
Потеря массы тела	CD3 ⁺	-0,21 ¹	-0,23 ¹	-0,38 ²
	РБТЛ на ППД	-0,19 ¹	-0,39 ²	-0,21 ²
	CD19 ⁺	0,31 ²	0,52 ³	0,57 ³
	анти-МБТ антитела	0,41 ²	0,47 ²	0,49 ²
Лихорадка /субфебрильная температура	CD3 ⁺	-0,21 ¹	-0,26 ²	-0,29 ²
	РБТЛ на ППД	-0,39 ²	-0,49 ²	-0,58 ³
	CD19 ⁺	0,61 ³	0,51 ³	0,69 ³
	анти-МБТ антитела	0,48 ²	0,51 ³	0,59 ³
Кашель	CD3 ⁺	-0,51 ²	-0,56 ²	-0,27 ²
	РБТЛ на ППД	-0,59 ²	-0,69 ³	-0,62 ³
	CD19 ⁺	0,67 ³	0,55 ³	0,65 ³
	анти-МБТ антитела	0,69 ³	0,54 ³	0,64 ³
Одышка	CD3 ⁺	-0,19 ¹	-0,29 ²	-0,27 ²
	РБТЛ на ППД	-0,31 ²	-0,52 ³	-0,54 ³
	CD19 ⁺	0,25 ¹	0,29 ¹	0,31 ²
	анти-МБТ антитела	0,38 ²	0,37 ²	0,39 ²
Боль в груди	CD3 ⁺	-0,29 ¹	-0,38 ²	-0,49 ²
	РБТЛ на ППД	-0,41 ²	-0,48 ²	-0,52 ³
	CD19 ⁺	0,37 ²	0,39 ²	0,37 ²
	анти-МБТ антитела	0,35 ²	0,37 ²	0,39 ²
Кровохарканье	CD3 ⁺	-0,32 ²	-0,41 ²	-0,49 ²
	РБТЛ на ППД	-0,49 ²	-0,54 ³	-0,42 ²
	CD19 ⁺	0,45 ²	0,67 ³	0,57 ³
	анти-МБТ антитела	0,41 ²	0,47 ²	0,59 ³
Распространенный ТБ	CD3 ⁺	-0,52 ³	-0,63 ³	-0,67 ³
	РБТЛ на ППД	-0,51 ³	-0,63 ³	-0,72 ⁴
	CD19 ⁺	0,64 ³	0,73 ⁴	0,82 ⁴
	анти-МБТ антитела	0,58 ³	0,62 ³	0,69 ³
Распад легочной паренхимы	CD3 ⁺	-0,45 ³	-0,88 ⁴	-0,95 ⁴
	РБТЛ на ППД	-0,78 ⁴	-0,75 ⁴	-0,64 ³
	CD19 ⁺	0,52 ³	0,67 ³	0,69 ³
	анти-МБТ антитела	0,59 ³	0,57 ³	0,71 ⁴

Примечание: * – интерпретация по шкале Чеддока: ¹ – при r 0,10-0,29 – очень слабая корреляция, ² – при r 0,30-0,49 – слабая корреляция; ³ – при r 0,50-0,69 – средняя корреляция; ⁴ – при r 0,7 и выше – сильная корреляция

наличие деструкции легочной паренхимы, свидетельствовали о более тяжелом течении легочного ТБ при МЛУ, особенно у тех пациентов, кто приобрел лекарственную резистентность МБТ во время противотуберкулезного лечения (ОГ-2 подгруппа), что подтверждалось более выраженными изменениями показателей клеточного иммунитета и естественной резистентности в этой подгруппе.

Степень корреляции имела среднюю и выше выраженность между наличием распространенного процесса и деструктивных изменений и показателями клеточного иммунитета (CD3⁺ и РБТЛ на ППД, положительная направленность) и гуморального иммунитета (CD19⁺ и концентрация антимикобактериальных антител, отрицательная направленность). Наибольшая выраженность этих сравнений достигала в подгруппе с приобретенной МЛУ МБТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинда С. С. Модификация микрометода реакции бласттрансформации лимфоцитов // *Лабораторное дело*. - 1982. - № 8. - С. 23-25.
2. Жданова С. Н., Бадлеева М. В., Хромова П. А., Огарков О. Б., Орлова Е. А. Молекулярная эпидемиология туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Монголии и Восточной Сибири: два независимых процесса распространения доминирующих штаммов // *Инфекция и иммунитет*. - 2021. - Т. 11, № 2. - С. 337-348. doi: 10.15789/2220-7619-MEO-1368.
3. Линге И. А., Апт А. С. Нейтрофилы: неоднозначная роль в патогенезе туберкулеза // *Инфекция и иммунитет*. - 2021. - Т. 11, № 5. - С. 809-819. doi: 10.15789/2220-7619-ACR-1670.
4. Павлович С. А. Микробиология с вирусологией и иммунологией. Издательство Высшейшая школа, 2013. - 799 с. ISBN 978-985-06-2237-2.
5. Baya B., Achenbach C. J., Kone B. et al. Clinical risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Mali // *Int. J. Infect. Dis.* - 2019. - № 81. - P. 149-155. doi:10.1016/j.ijid.2019.02.004.
6. Fatima S., Bhaskar A., Dwivedi V. P., Farrar J. Repurposing Immunomodulatory Drugs to Combat Tuberculosis // *Front. Immunol.* - 2021. - № 12. - P. 645485. doi:10.3389/fimmu.2021.645485.
7. Heemskerck D., Caws M., Marais B. et al. Tuberculosis in adults and children. London: Springer, 2015. - 71 p. doi: 10.1007/978-3-319-19132-4. ISBN-13: 978-3-319-19131-7
8. Martino M., Lodi L., Galli L., Chiappini E. Immune response to *Mycobacterium tuberculosis*: A narrative review // *Front. Pediatr.* - 2019. - Vol. 7. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2019.00350>.
9. Park B. H., Fikrig S. M., Smithwick E. M. Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils. A diagnostic acid // *Lancet*. - 1968. - № 2 (7567). - P. 532-534. doi: 10.1016/s0140-6736(68)92406-9. PMID: 4175397.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лесник Эвелина

Государственный медицинско-фармацевтический университет им. Николая Тестемицану, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пневмофтизиологии, Республика Молдова, г. Кишинев, бул. Штефана Великого, 165, МД-2004. Тел.: +37369883302. E-mail: evelinalesnic@yahoo.com ORCID: 0000-0002-4259-0227

Гинда Сергей

Институт пневмофтизиологии им. Кирилла Драганюка, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией иммунологии и аллергологии. Республика Молдова, г. Кишинев, ул. Константин Вырнав, 13. ORCID: 0000-0002-6458-4223

REFERENCES

1. Ginda S.S. Modification of the micromethod for blast transformation reaction of lymphocytes. *Laboratornoye Delo*, 1982, no. 8, pp. 23-25. (In Russ.)
2. Zhdanova S.N., Badleeva M.V., Khromova P.A., Ogarkov O.B., Orlova E.A. Molecular epidemiology of multiple drug resistant tuberculosis in Mongolia and Eastern Siberia: two independent dissemination processes for dominant strains. *Infektsiya I Immunitet*, 2021, vol. 11, no. 2, pp. 337-348. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-MEO-1368.
3. Linge I.A., Apt A.S. A controversial role of neutrophils in tuberculosis infection pathogenesis. *Infektsiya I Immunitet*, 2021, vol. 11, no. 5, pp. 809-819. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-ACR-1670.
4. Pavlovich S.A. *Mikrobiologiya s virusologiyey i immunologiyey*. [Microbiology with virology and immunology]. Izdatelstvo Vysheyshaya Shkola Publ., 2013, 799 p. ISBN 978-985-06-2237-2.
5. Baya B., Achenbach C.J., Kone B. et al. Clinical risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Mali. *Int. J. Infect. Dis.*, 2019, no. 81, pp. 149-155. doi:10.1016/j.ijid.2019.02.004.
6. Fatima S., Bhaskar A., Dwivedi V.P., Farrar J. Repurposing Immunomodulatory Drugs to Combat Tuberculosis. *Front. Immunol.*, 2021, no. 12, pp. 645485. doi:10.3389/fimmu.2021.645485.
7. Heemskerck D., Caws M., Marais B. et al. Tuberculosis in adults and children. London, Springer, 2015, 71 p. doi: 10.1007/978-3-319-19132-4. ISBN-13: 978-3-319-19131-7
8. Martino M., Lodi L., Galli L., Chiappini E. Immune response to *Mycobacterium tuberculosis*: A narrative review. *Front. Pediatr.*, 2019, vol. 7. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2019.00350>.
9. Park B.H., Fikrig S.M., Smithwick E.M. Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils. A diagnostic acid. *Lancet*, 1968, no. 2 (7567), pp. 532-534. doi: 10.1016/s0140-6736(68)92406-9. PMID: 4175397.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Evelina Lesnik

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Phthisiopulmonology Department, 165, MD-2004, Stefan cel Mare si Sfant Bd., Chisinau, Republic of Moldova. Phone: +37369883302. Email: evelinalesnic@yahoo.com ORCID: 0000-0002-4259-0227

Sergey Ginda

Kirill Draganyuk Phthisiopulmonology Institute, Doctor of Medical Sciences, Head of Immunology and Allergology Department. 13, Konstantin Vyrnav St., Chisinau, Republic of Moldova. ORCID: 0000-0002-6458-4223

Поступила 12.06.2022

Submitted as of 12.06.2022