

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ КАК БИОМАРКЕРЫ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Э.В. Лесник¹, С.С. Гинда²

¹ Государственный медицинский и фармацевтический университет имени Николае Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова

² Институт физиопульмонологии им. Кирилла Драганюка, Кишинев, Республика Молдова

Резюме. Целью исследования было определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов с высокой (ЦИК 2,5%), средней (ЦИК 4,2%) и низкой (ЦИК 8%) молекулярной массой у больных туберкулезом легких как биомаркеров эндогенной интоксикации и степени ее тяжести. Были обследованы 56 больных с диагнозом «туберкулез легких» и 36 здоровых лиц (контрольная группа). Пациенты были разделены на 2 исследуемые группы. В I группу вошли 29 пациентов, у которых тест выявил лекарственную чувствительность, и во II группу вошли 27 пациентов с подтвержденной множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Критерии включения в исследуемые группы: впервые в жизни установленный диагноз туберкулеза легких, возраст от 18 лет, подтвержденная лекарственная чувствительность (I группа) или подтвержденный МЛУ-ТБ (II группа). Критерии исключения: противотуберкулезное лечение в анамнезе, внелегочный туберкулез, возраст до 18 лет, ВИЧ-инфекция и тяжелые соматические заболевания. Метод определения ЦИК состоит в том, что распределяют по 50 мкл сыворотки больного в три пробирки, куда добавляют по 100 мкл боратного буфера и раствор полиэтиленгликоля (ПЭГ) 2,5, 4,2 и 8,0%, а в четвертую, контрольную, пробирку вводят 50 мкл сыворотки и 100 мкл боратного буфера. Пробирки инкубируют 15 мин и определяют оптическую плотность при длине волны 340 нм. Результаты сопоставляют с общим анализом крови и лейкоцитарным индексом интоксикации Кальф-Калифа как альтернативным методом определения эндогенной интоксикации. В результате исследования были получены следующие данные: более значительные концентрации ЦИК с высокой и средней молекулярной массой и менее значительные концентрации ЦИК с низкой молекулярной массой; преобладание высокого уровня эндогенной интоксикации во II группе и среднего уровня эндогенной интоксикации в I группе, без достижения статистического порога; более низкий по сравнению с контрольным значением у здоровых людей индекс лейкоцитарной интоксикации, рассчитанный по формуле Кальфа-Калифа, вследствие увеличенного количества эозинофилов.

Ключевые слова: туберкулез, эндогенная интоксикация, циркулирующие иммунные комплексы.

Адрес для переписки:

Лесник Эвелина Васильевна
MD-2004, Республика Молдова, Кишинев, ул. Штефана
Великого, 165, Государственный медицинский
и фармацевтический университет им. Николае Тестемицану.
Тел.: +373 698-833-02.
E-mail: evelinalesnic@yahoo.com

Contacts:

Evelina V. Lesnic
MD-2004, Republic of Moldova, Chisinau, Stefan cel Mare str., 165,
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy.
Phone: +373 698-833-02.
E-mail: evelinalesnic@yahoo.com

Для цитирования:

Лесник Э.В., Гинда С.С. Циркулирующие иммунные комплексы как биомаркеры эндогенной интоксикации при туберкулезе легких // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 3. С. 486–494. doi: 10.15789/2220-7619-TCI-1790

Citation:

Lesnic E.V., Ghinda S.S. The circulating immune complexes as a biomarker of the endogenous intoxication in pulmonary tuberculosis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 3, pp. 486–494. doi: 10.15789/2220-7619-TCI-1790

THE CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES AS A BIOMARKER OF THE ENDOGENOUS INTOXICATION IN PULMONARY TUBERCULOSIS

Lesnic E.V.^a, Ghinda S.S.^b

^a Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

^b Chiril Draganiuc Institute of Phthiopneumology, Chisinau, Republic of Moldova

Abstract. The aim of the study was to establish the concentration of the circulating immune complexes (CICs) with high (CIC 2,5%), medium (CIC 4,2%) and low (CIC 8,0%) molecular weights in patients with pulmonary tuberculosis (TB) as biomarkers of the endogenous intoxication and the degree of severity. We investigated 56 patients diagnosed with pulmonary TB and 36 healthy persons (control group). The patients were assigned to 2 groups: the study group 1 (I SG) included 29 patients in which the test established the drug susceptible TB and in the study group 2 (II SG) that included 27 patients with multidrug-resistant TB (MDR-TB). The inclusion criteria were: primary detected pulmonary TB, age older than 18 years, confirmed drug susceptibility (I SG) and confirmed MDR-TB (II SG). The exclusion criteria were: anti-TB treatment in anamnesis, extrapulmonary TB, age below 18 years, HIV infection, severe somatic diseases. The method of CIC quantification consisted in placing 50 µl serum into 3 tubes followed by adding 100 µl borate buffer and solution of 2.5%, 4.2% and 8.0% polyethylene glycol. The tubes were incubated 15 minutes at 25°C and the optical density was assessed at the wavelength 340 nm. The results were compared with the general blood count and leucocital intoxication index Kalf-Kalif (LII_{KK}) as an alternative method to identify endogenous intoxication. As the results of the research we established that the peak level was observed for CICs with high and medium molecular weight, whereas less pronounced it was for CICs with low molecular weight. The high severity of the endogenous intoxication predominated in the I SG and middle degree in the IISG, without achieving the statistical significance. LII_{KK} was lower in study groups comparing with the control healthy subjects due to increased count of eosinophils.

Key words: tuberculosis, endogenous intoxication, circulating immune complexes.

Эндогенная интоксикация (ЭИ) развивается вследствие нарушений в механизме детоксикации, который отвечает за удаление эндотоксинов и экзотоксинов путем трансформации или выведения [1, 2, 3]. Основными детерминантами ЭИ являются: оксидативный стресс, снижение биотрансформации токсинов в печени, уменьшение выведения токсинов почками, интоксикация лекарствами, тяжелыми металлами, природными/промышленными ксенобиотиками или генетические нарушения [3, 4]. Иммунные комплексы (ИК) представляют собой молекулы, образованные в результате связывания микробных антигенов с антителами [5]. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) выявляются в кровотоке в небольших количествах и следуют за неполным разрушением ИК в острой фазе инфекций (вирусных, бактериальных), аллергических и аутоиммунных заболеваний, а также при злокачественных новообразованиях [6]. Высокий уровень ЦИК обнаруживается при различных системных заболеваниях, таких как васкулит, иммунный комплексный гломерулонефрит, красная волчанка, ревматоидный артрит, а также при туберкулезе [5, 6, 7, 8]. Высокий уровень ЦИК не специфичен для какого-либо заболевания, но отражает клиническую картину и помогает определить степень ЭИ [1]. При выраженной ЭИ необходимо проводить длительную детоксикационную терапию, включающую гемосорбцию, энтеросорбцию и иммуномодулирующую терапию [9]. Ранняя диагностика и начало противотуберкулезного лечения

в соответствии с лекарственной устойчивостью и иммуномодуляторные препараты дает пациенту более высокие шансы на выздоровление [1, 2, 5]. Исследования показали, что клинические проявления и радиологические изменения более нарушены, а эффективность лечения намного ниже у пациентов с МЛУ-ТБ [11, 12]. Клинические проявления туберкулеза неспецифичны, и наиболее частые жалобы относятся к синдрому интоксикации: астения, анорексия, лихорадка, похудание и кахексия, ночное потоотделение. Из респираторных симптомов наиболее частыми являются кашель с мокротой и кровохаркание [10].

Целью исследования было определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов с высокой (ЦИК 2,5%), средней (ЦИК 4,2%) и низкой (ЦИК 8%) молекулярной массой у больных туберкулезом легких как биомаркеров эндогенной интоксикации (ЭИ).

Материалы и методы

Были обследованы 56 больных с диагнозом «туберкулез легких» и 36 здоровых лиц (контрольная группа). Пациенты были разделены на 2 исследуемые группы. В I группу вошли 29 пациентов, у которых тест выявил лекарственную чувствительность, во II группу — 27 пациентов с подтвержденной множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Критерии включения в исследуемые группы: впервые в жизни установленный диагноз туберкулеза легких, инфильтративный тубер-

кулез легких в фазе распада, возраст от 18 лет, подтвержденная лекарственная чувствительность (I группа) или подтвержденный МЛУ-ТБ (II группа). Критерии исключения: противотуберкулезное лечение в анамнезе, внелегочный туберкулез, возраст до 18 лет, ВИЧ-инфекция и тяжелые соматические заболевания. Метод определения ЦИК описан в патенте [6].

По результатам общего анализа крови была проведена оценка лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ_{кк}) по формуле Кальф-Калифа [12]. ЛИИ_{кк} является альтернативным методом определения ЭИ и рассчитывается по формуле:

$$\text{ЛИИ}_{\text{кк}} = \frac{(4\text{МИЕ} + 3\text{Ю2П} + 1\text{С}) \times (\text{ПК} + 1)}{(\text{М} + \text{Л}) \times (\text{Э} + 1)},$$

где: МИЕ — миелоциты, Ю — юные, П — палочкоядерные, С — сегментоядерные нейтрофилы, ПК — плазматические клетки, М — моноциты, Л — лимфоциты, Э — эозинофилы.

Статистический анализ проводился с использованием программы EpiInfo. Данные оценивались как номинальные или количественные. Частота и процент были указаны для номинальных данных, а среднее и стандартное отклонение были представлены для непрерывных данных. Для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню какого-либо признака, измеряемого количественно, использовался статический U-критерий Манна-Уитни. Статистическая значимость результатов выражалась в виде p и результаты считались значимыми при $p < 0,05$. Для выявления силы и направления корреляционной связи между двумя варьирующими признаками нами был проведен корреляционный анализ и определен коэффициент корреляции (r) Пирсона. Сила корреляционной связи оценивалась следующим образом: при r от +0,3 до +0,49 — как слабая; при r от +0,5 и +0,69 — как умеренная средняя; при r от +0,7 и выше — как сильная.

Исследование было одобрено комитетом по биоэтике Государственного медицинского и фармацевтического университета им. Николае Тестемицану 21.11.2017.

Результаты

При распределении пациентов по биологическим характеристикам было установлено статистическое преобладание мужчин во всех группах, что позволило сопоставить результаты. Их распределение по возрасту выявило, что во всех группах преобладали молодые пациенты в возрасте от 18 до 44 лет. Средний возраст пациентов в контрольной группе составил 36 ± 5 лет, в I группе — 39 ± 6 лет, во II группе —

35 ± 8 лет. Таким образом, по распределению пациентов по полу и возрасту все группы были сопоставимы (табл. 1).

При обследовании у всех пациентов исследуемых групп были выявлены такие клинические симптомы, как астения, похудание и кашель с мокротой. Среди клинических проявлений интоксикационного синдрома преобладали анорексия или потеря аппетита, высокая температура или субфебрильная температура и дефицит массы тела (индекс массы тела $< 19 \text{ кг/м}^2$) во II группе, без достижения статистического порога. Среди клинических проявлений респираторного синдрома незначительно преобладали боль в груди, кровохарканье и одышка во II группе (рис. 1).

Чтобы проанализировать лабораторные данные ЭИ у пациентов с легочным туберкулезом, мы определили концентрацию ЦИК с высокой, средней и низкой молекулярной массой. Концентрация ЦИК с высокой молекулярной массой (ПЭГ 2,5%), которые проявляют низкую степень токсичности, была статистически выше во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). При сравнении исследуемых групп между собой, концентрация ЦИК в I группе была статистически ниже, чем во II группе ($p < 0,001$).

Концентрация ЦИК со средней молекулярной массой (ПЭГ 4,2%), которые проявляют среднюю степень токсичности, была статистически выше во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). При сравнении исследуемых групп между собой, концентрация в I группе была статистически ниже, чем во II группе ($t = 2,42, p < 0,05$). Концентрация ЦИК с низкой молекулярной массой (ПЭГ 8,0%), которые проявляют высокую степень токсичности, была статистически выше во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). При сравнении исследуемых групп между ними, концентрация в I группе была статистически ниже, чем во II группе ($p < 0,001$). Результаты показали, что концентрация всех типов ЦИК выше при лекарственно-устойчивом туберкулезе, чем при лекарственно-чувствительном (табл. 2).

По результатам общего анализа крови была проведена оценка лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ_{кк}) по формуле Кальф-Калифа. ЛИИ_{кк} у пациентов всех групп исследования был ниже, чем у здоровых лиц. У пациентов из 1-й и 2-й групп ЛИИ_{кк} был статистически ниже по сравнению с КГ ($p < 0,001$). Полученные результаты являются следствием повышенного количества эозинофилов (табл. 2).

Чтобы определить корреляцию между концентрациями ЦИК с разной молекулярной

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту и полу

Table 1. Distribution of patients by age and gender

Параметры Parameters	Контрольная группа Control group n = 36	I группа Group 1 n = 29	II группа Group 2 n = 27
	n (%)	n (%)	n (%)
Мужчины/Males	24 (67)*	22 (76)*	18 (67)*
Женщины/Females	12 (33)	7 (24)	9 (33)
18–44 лет/18–44 years old	29 (67)	18 (75)	21 (77)
≥ 45 лет/≥ 45 years old	7 (23)	11 (25)	6 (23)

Примечание. Применяемый статистический тест: парный t-критерий Стьюдента. *Абсолютные числа и проценты в столбце (в скобках).
Notes. The data were compared by using a paired Student's t-test. *Absolute numbers and percentage are shown in columns (in parenthesis).

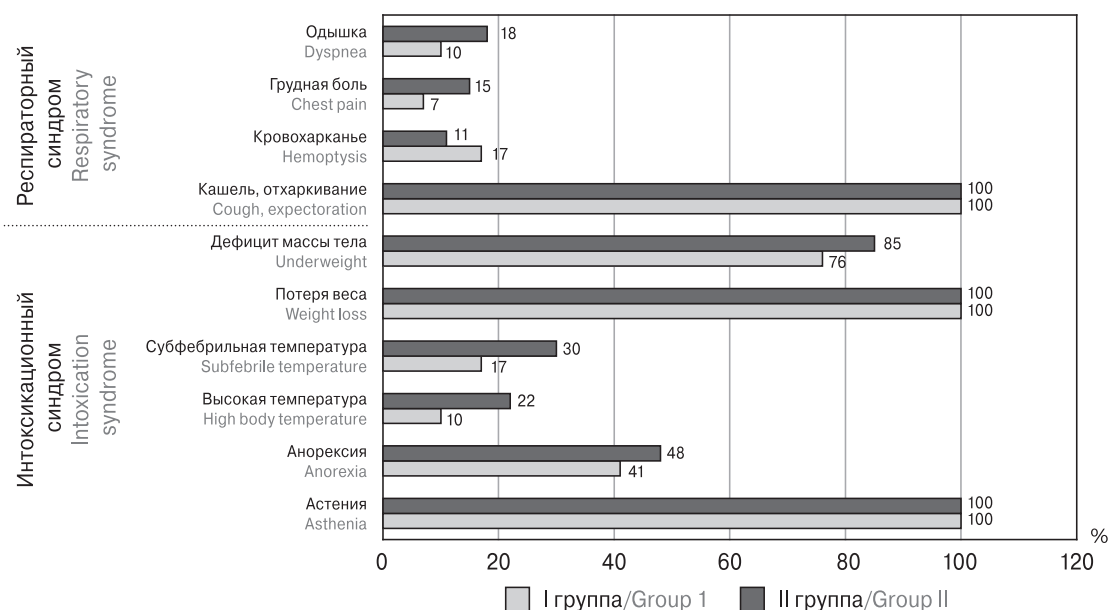
**Рисунок 1. Распределение пациентов по клиническим признакам**

Figure 1. Patient distribution by clinical signs

Таблица 2. Результаты оценки эндогенной интоксикации

Table 2. The data on assessing endogenous intoxication

Параметры Parameters	Контрольная группа Control group n = 36	I группа Group 1 n = 29	II группа Group 2 n = 27
	M±SD	M±SD	M±SD
ЦИК 2,5%* CICs 2.5%*	7,2±0,35 100%	28,2±3,77□ 400%	47,0±6,56● 670%
ЦИК 4,2%* CICs 4.2%*	25,2±0,84 100%	62,6±5,55□ 250%	78,3±9,38● 300%
ЦИК 8,0%* CICs 8.0%*	245,5±7,2 100%	487±39,1□ 200%	523±83,7□ 210%
ЛИИ _{кк} LII _{кк}	0,95±0,043 100%	0,81±0,120 85%	0,68±0,100 70%
Эозинофилы, % Eosinophils, %	1,8±0,10 100%	3,4±0,53□ 190%	2,6±0,77 140%

Примечания. * — применяемый статистический тест: U-критерий Манна-Уитни; □ — статистическая разница между здоровыми людьми и исследуемыми группами; ● — статистическая разница между I группой по сравнению со II группой. Информация была представлена в процентах для определения, во сколько раз концентрация ЦИК и другие результаты изменились у пациентов из I и II групп в сравнении с исходной величиной контрольной группы.

Notes. * — the data were compared by using Mann-Whitney U test; □ — statistical difference between healthy subjects and study groups; ● — statistical difference between group 1 vs group 2. The data are shown as percentage for calculating CIC-fold difference and changes in other parameters in group 1 and group 2 vs baseline magnitude in control group. LII_{кк} — eucocital intoxication index Kalf-Kalif.

Таблица 3. Результат оценки силы корреляции ЦИК
 Table 3. The data on assessing CIC-linked correlation strength

Клинические проявления, дни Clinical manifestations, days	Исследуемые факторы Parameters	r* I группа Group 1	r* II группа Group 2
Астения Asthenia 61±10 ^I 76±184 ^{II}	ЦИК 2,5% (низкая токсичность) CIC 2.5% (low toxicity)	0,5743	0,6733
	ЦИК 4,2% (средняя токсичность) CIC 4.2% (medium toxicity)	0,6213	0,7814
	ЦИК 8,0% (высокая токсичность) CIC 8.0% (high toxicity)	0,7224	0,8014
Потеря аппетита Loss of appetite 38±10 ^I 41±11 ^{II}	ЦИК 2,5% (низкая токсичность) CIC 2.5% (low toxicity)	0,2271	0,3822
	ЦИК 4,2% (средняя токсичность) CIC 4.2% (medium toxicity)	0,3842	0,4212
	ЦИК 8,0% (высокая токсичность) CIC 8.0% (high toxicity)	0,5123	0,5623
Высокая температура High body temperature 7±6 ^I 12±4 ^{II}	ЦИК 2,5% (низкая токсичность) CIC 2.5% (low toxicity)	0,4862	0,4972
	ЦИК 4,2% (средняя токсичность) CIC 4.2% (medium toxicity)	0,4972	0,5843
	ЦИК 8,0% (высокая токсичность) CIC 8.0% (high toxicity)	0,5163	0,6923
Субфебрильная температура Subfebrile temperature 24±6 ^I 21±8 ^{II}	ЦИК 2,5% (низкая токсичность) CIC 2.5% (low toxicity)	0,3832	0,4822
	ЦИК 4,2% (средняя токсичность) CIC 4.2% (medium toxicity)	0,4872	0,5273
	ЦИК 8,0% (высокая токсичность) CIC 8.0% (high toxicity)	0,6913	0,6783
Дефицит массы тела Weight deficit 67±8 [*] 58±12 ^{II}	ЦИК 2,5% (низкая токсичность) CIC 2.5% (low toxicity)	0,4012	0,3912
	ЦИК 4,2% (средняя токсичность) CIC 4.2% (medium toxicity)	0,5482	0,4412
	ЦИК 8,0% (высокая токсичность) CIC 8.0% (high toxicity)	0,6073	0,5273
Потеря веса Weight loss 62±8 ^I 71±16 ^{II}	ЦИК 2,5% (низкая токсичность) CIC 2.5% (low toxicity)	0,4282	0,4022
	ЦИК 4,2% (средняя токсичность) CIC 4.2% (medium toxicity)	0,5353	0,4642
	ЦИК 8,0% (высокая токсичность) CIC 8.0% (high toxicity)	0,7353	0,6123
Кашель с отхаркиванием Cough with expectoration 52±15 ^I 61±8 ^{II}	ЦИК 2,5% (низкая токсичность) CIC 2.5% (low toxicity)	0,3932	0,3032
	ЦИК 4,2% (средняя токсичность) CIC 4.2% (medium toxicity)	0,5043	0,4452
	ЦИК 8,0% (высокая токсичность) CIC 8.0% (high toxicity)	0,6623	0,5563
Кровохарканье Hemoptysis 12±6 ^I 17±4 ^{II}	ЦИК 2,5% (низкая токсичность) CIC 2.5% (low toxicity)	0,2271	0,1281
	ЦИК 4,2% (средняя токсичность) CIC 4.2% (medium toxicity)	0,3122	0,2511
	ЦИК 8,0% (высокая токсичность) CIC 8.0% (high toxicity)	0,3432	0,3712

Клинические проявления, дни Clinical manifestations, days	Исследуемые факторы Parameters	r^*	
		I группа Group 1	II группа Group 2
Боль в груди Chest pain 7±4 ^I 9±3 ^{II}	ЦИК 2,5% (низкая токсичность) CIC 2.5% (low toxicity)	0,1431	0,1311
	ЦИК 4,2% (средняя токсичность) CIC 4.2% (medium toxicity)	0,3152	0,2181
	ЦИК 8,0% (высокая токсичность) CIC 8.0% (high toxicity)	0,3432	0,2881
Одышка Dyspnea 31±7 ^I 42±5 ^{II}	ЦИК 2,5% (низкая токсичность) CIC 2.5% (low toxicity)	0,1181	0,1151
	ЦИК 4,2% (средняя токсичность) CIC 4.2% (medium toxicity)	0,2251	0,2141
	ЦИК 8,0% (высокая токсичность) CIC 8.0% (high toxicity)	0,3672	0,3272

Примечание. ^I — продолжительность клинических проявлений в днях в I группе; ^{II} — продолжительность клинических проявлений в днях во II группе. *Коэффициент корреляции Спирмена был определен для выявления силы корреляции между длительностью клинических признаков и концентрации ЦИК. Интерпретация по шкале Чеддока: 1 при r 0,1–0,29 — очень слабая корреляция, 2 при r 0,3–0,49 — слабая корреляция; 3 при r 0,5–0,69 — средняя корреляция; 4 при r 0,7 и выше — сильная корреляция.

Notes. ^I — duration of clinical manifestations (days) in group 1; ^{II} — duration of clinical manifestations (days) in group 2. *Spearman's correlation coefficient calculated to assess a correlation strength between duration of clinical manifestations and serum CIC level by using Chaddock scale: 1 at r 0,1–0,29 — very weak correlation, 2 at r 0,3–0,49 — weak correlation; 3 at r 0,5–0,69 — medium correlation; 4 at r ≥ 0,7 — strong correlation.

массой между группами, мы использовали коэффициент корреляции Пирсона (R). В I группе была получена сильная положительная корреляция ЦИК 2,5% с ЦИК 4,2% — $R = 0,76$ и $p < 0,0001$; умеренная положительная корреляция ЦИК 2,5% с ЦИК 8% — $R = 0,69$ и $p < 0,01$; умеренная положительная корреляция ЦИК 4,2% и ЦИК 8% — $R = 0,56$ и $p < 0,05$. Таким образом, мы определили сильную положительную корреляцию ЦИК с высокой и средней молекулярной массой в I группе. Кроме того, умеренная корреляция была получена при анализе ассоциации ЦИК со средней и низкой молекулярной массой в I группе.

Во II группе была получена сильная положительная корреляция ЦИК 2,5% с ЦИК 4,2%, $R = 0,811$ и $p < 0,0001$; сильная положительная корреляция ЦИК 2,5% с ЦИК 8%, $R = 0,71$ и $p < 0,01$; умеренная положительная корреляция ЦИК 4,2% с ЦИК 8%, $R = 0,69$ и $p < 0,01$. Как и в I группе, мы получили сильную корреляцию ЦИК с высокой и средней молекулярной массой. Была выявлена сильная корреляция ЦИК с высокой и низкой молекулярной массой, а также умеренная корреляция ЦИК со средней и низкой молекулярной массой (табл. 3).

Мы определили корреляцию между концентрациями ЦИК с разной молекулярной массой и продолжительностью клинических проявлений.

В I группе концентрация ЦИК 2,5% была в 4 раза выше, ЦИК 4,2% была в 2,5 раза выше, а ЦИК 8% была в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой. Во II группе концентрация ЦИК 2,5% была в 6,7 раз выше, ЦИК 4,2%

была в 3 раза выше, а ЦИК 8% была в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой. Таким образом, концентрации ЦИК с высокой, средней и низкой молекулярной массой были статистически выше во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной группой. Уровень ЦИК с высоким молекулярным весом был статистически выше по сравнению с ЦИК с умеренным и низким молекулярным весом во всех исследуемых группах ($t = 4,63$, $p < 0,001$ по сравнению с ЦИК 4,2% и $t = 5,31$, $p < 0,001$ по сравнению с ЦИК 8,0% в I группе, $t = 3,97$, $p < 0,001$ по сравнению с ЦИК 4,2% и $t = 7,61$, $p < 0,001$ по сравнению с ЦИК 8,0% во II группе). Уровень ЦИК с умеренным молекулярным весом был выше по сравнению с концентрацией ЦИК с низким молекулярным весом во всех исследуемых группах, без достижения статистического порога (табл. 2).

Мы определили степень тяжести ЭИ согласно методу, зарегистрированному в патенте. Если в пробирке с концентрацией ПЭГ 2,5% содержание ЦИК более 10 УЕ, с концентрацией ПЭГ 4,2% содержание ЦИК более 40 УЕ и с концентрацией ПЭГ 8,0% содержание ЦИК более 240 УЕ, то диагностируют высокую степень ЭИ.

Если в пробирке с концентрацией ПЭГ 2,5% содержание ЦИК менее 10 УЕ, с концентрацией ПЭГ 4,2% содержание ЦИК менее 40 УЕ и с концентрацией ПЭГ 8,0% содержание ЦИК менее 240 УЕ, диагностируют среднюю степень ЭИ. Если в пробирке с концентрацией ПЭГ 2,5% содержание ЦИК более 10 УЕ, с концентрацией ПЭГ 4,2% содержание ЦИК менее 40 УЕ

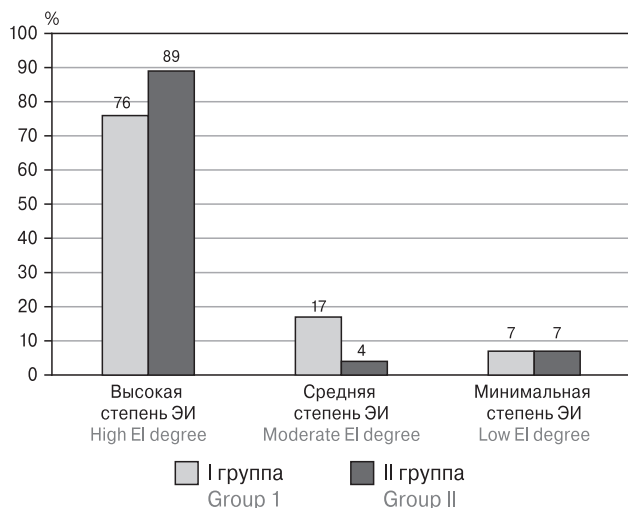


Рисунок 2. Степени оценки эндогенной интоксикации

Figure 2. Degree of assessment of endogenous intoxication

и с концентрацией ПЭГ 8,0% менее 240 УЕ, диагностируют минимальную степень ЭИ. У 22 (76%) пациентов I группы и у 24 (89%) пациентов II группы диагностировали высокую степень ЭИ. У 5 (17%) пациентов I группы и у 1 (4%) пациента II группы диагностировали среднюю степень ЭИ. У 2 (7%) пациентов I группы и у 2 (7%) пациентов II группы диагностировали минимальную степень ЭИ. Согласно результатам высокий уровень ЭИ преобладал во II группе и средний уровень ЭИ — в I группе, без достижения статистического порога ($t = 1,87$, $p > 0,05$) (рис. 2).

Обсуждение

Наше исследование — одно из немногих, посвященных количественной оценке ЭИ у пациентов с диагнозом «туберкулез легких». В его основе лежал новый метод определения тяжести интоксикационного синдрома путем измерения сывороточной концентрации ЦИК с высокой, средней и низкой молекулярной массой. Группы отобранных для исследования пациентов были сопоставимы по полу и возрасту, хотя некоторые ограничения на исследование накладывало небольшое количество обследованных пациентов.

Установлено преобладание показателей пониженной массы тела и одышки в группе пациентов с диагнозом «МЛУ-ТБ» по сравнению с больными из группы с диагнозом «лекарственно-чувствительный туберкулез». Это можно объяснить продолжительностью заболевания. Симптомы у больных туберкулезом неспецифичны (могут быть обнаружены при

любом респираторном заболевании), развиваются постепенно, длительность заболевания и ослабленный иммунитет способствуют более тяжелому течению болезни [10].

Наше исследование является первым, в котором оценивается тяжесть клинических проявлений у больных с восприимчивостью к лекарственными препаратами и лекарственно устойчивого туберкулезом легких по трем концентрациям ЦИК с разной молекулярной массой. Ghinda S., Cula E. (2014) определили содержание ЦИК с разной молекулярной массой у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом, получавших противотуберкулезное лечение и иммуномодулирующие препараты Меллозан и BioR [5]. Наши результаты показали, что у всех больных туберкулезом, независимо от профиля лекарственной устойчивости, концентрация ЦИК была намного выше, чем в контрольной группе. Несколько отчетов продемонстрировали высокий уровень ЦИК при легочном туберкулезе [1, 16, 17].

В нашем методе в пробирки с сывороткой крови, взятой из периферической вены, добавляли раствор ПЭГ в различных концентрациях: 2,5, 4,2 и 8,0%, что являлось новизной предлагаемого метода [13, 16, 17, 18]. Senbagavalli P. (2012) использовал PEG 5% для измерения концентрации ЦИК, которая была выше, чем в группе здоровых людей. Проведя исследование *in vitro*, авторы показали роль иммуномодулятора ЦИК в локальной генерации проинфламаторных факторов, таких как IL-4, IL-6, GM-CSF и TNF α [14].

На основании статистического анализа мы установили, что концентрация ЦИК с высокой молекулярной массой была намного выше чем ЦИК со средней и низкой молекулярной массой, так как эти молекулы имеют более низкую способность выделения и фильтрации. Также было показано, что концентрация ЦИК с низкой молекулярной массой была меньше, чем концентрация ЦИК со средней и высокой молекулярной массой, потому что первые быстро выводятся почками. Raja A. (1995) установил, что концентрация ЦИК через преципитацию ПЭГ 3,5% была выше в сыворотке пациентов с легочным туберкулезом, была значительно повышена по сравнению с контролем и снижалась во время противотуберкулезной химиотерапии [12]. Мы выяснили, что индекс лейкоцитарной интоксикации, рассчитанный по формуле Кальфа-Калифа, был ниже во всех исследуемых группах по сравнению с его контрольным значением у здоровых людей. Мордык А.В. и соавт. [1] сообщили о высоком индексе лейкоцитарной интоксикации, рассчитанном по формуле Кальфа-Калифа, до начала химиотерапии. Различия между получен-

ными результатами объяснялись критериями включения в цитируемую статью, куда вошли пациенты с обширными формами инфильтративного туберкулеза легких, такими как казеозная пневмония и лобит [1]. Мы выявили повышенное количество эозинофилов у пациентов всех исследуемых групп по сравнению с лицами контрольной группы. Этим фактом объяснялось снижение индекса лейкоцитарной интоксикации, рассчитанного по формуле Кальфа-Калифа в нашем исследовании.

Выводы

Насколько нам известно, это исследование является первым, в котором степень эндогенной интоксикации оценивается по измерению концентрации ЦИК через преципитацию с ПЭГ 2,5, 4,2 и 8,0%, что является принципиально новым для данного метода. Наши результаты показали, что концентрация ЦИК, независимо от их молекулярной массы, была выше в группах пациентов с МЛУ-ТБ, чем у больных с лекарственно-чувствительным ТБ, и выше в обеих группах пациентов по сравнению с ли-

цами контрольной группы. Наиболее высокие уровни были получены в отношении ЦИК с высокой и средней молекулярной массой. ЦИК с низкой молекулярной массой обнаруживались в меньшей концентрации. Сильная положительная корреляция ЦИК с высокой молекулярной массой и средней молекулярной массой была получена у пациентов с МЛУ-ТБ. Умеренная положительная корреляция ЦИК с высокой и низкой молекулярной массой, а также со средней и низкой молекулярной массой была получена у пациентов с МЛУ-ТБ. Высокий уровень эндогенной интоксикации преобладал в группе с МЛУ-ТБ, а средний — в группе с лекарственно-чувствительным ТБ. В связи с повышенным содержанием эозинофилов у пациентов обеих групп исследования, индекс лейкоцитарной интоксикации, рассчитанный по формуле Кальфа-Калифа, был ниже по сравнению с контрольным значением у здоровых людей. Метод измерения ЦИК с высокой, средней и низкой молекулярной массой может быть использован для оценки эндогенной интоксикации у пациентов с легочным туберкулезом.

Список литературы/References

1. Мордык А.В., Пузырева Л.В., Батищева Т.Л. Клеточные тесты реактивности и эндогенной интоксикации у впервые выявленных социально сохраненных больных с инфильтративным туберкулезом легких // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 3. С. 219–224. [Mordyk A.V., Puzyreva L.V., Batishcheva T.L. Reactivity and endogenous intoxication cellular tests of the first time diagnosed socially adopted patients with infiltrative lung tuberculosis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2015, vol. 5, no. 3, pp. 219–224 (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2015-3-219-224
2. Тодорико Л.Д., Еременчук И.В., Батрановская С.А., Шаповалов В.П. Динамика показателей эндогенной интоксикации при мультирезистентном туберкулезе легких с деструктивными изменениями // Актуальная инфектология. 2014. № 4. С. 55–58. [Todoriko L.D., Eremenchuk I.V., Batranovskaya S.A., Shapovalov V.P. The dynamic of the indicators of the endogenous intoxication in patients with multidrug-resistant tuberculosis with destructive changes. *Actualinaia infectologia = Actual Infectology*, 2014, no. 4, pp. 55–58. (In Russ.)]
3. Baya B., Achenbach C.J., Kone B. Clinical risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Mali. *Int. J. Infect. Dis.*, 2019, vol. 81, pp. 149–155. doi: 10.1016/j.ijid.2019.02.004
4. Eisenmann A., Murr C., Fuchs D., Ledochowski M. Gliadin IgG antibodies and circulating immune complexes. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2009, vol. 44 (2), pp. 168–171. doi: 10.1080/00365520802449328
5. Ghinda S., Cula E., Lesnic E., Chiriac T., Chiroasca V., Guila. Dynamics of circulating immune complexes in patients with tuberculosis under the influence of immunodulatory drugs. II International Conference on Microbial Biotechnology. October 9–10, 2014, Chisinau, Moldova. *Chisinau: 2014*, pp. 53–57.
6. Ghinda S., Ababii I., Danilov L., Kiroshka V., Lesnic E. Method for the assessment of the degree of the endogenous intoxication in patients with chronic tonsillitis. Short term patent, No 963 MD. 19.03.2015. BOPI s 20150071
7. Heemskerck D., Caws M., Marais B., Farrar J. Tuberculosis in adults and children. London: Springer, 2015. Chapter 3. Clinical Manifestations. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK344404>
8. Korytko Z., Kulitka E., Ghornenka G., Zachidnyy V. Use of integral hematological indices for diagnostics of athletes' adaptive processes. *J. Physical Education and Sport*, 2019, vol 19, no. 1, pp. 214–218. doi: 10.7752/jpes.2019.s1032
9. Lesnic E. Biomarkers of the oxidative stress and antioxidant system in pulmonary drug susceptible and drug resistant tuberculosis. *The Moldovan Medical Journal*, 2018, vol. 61 (1), pp. 24–28. doi: 10.5281/zenodo.1186182
10. Lesnic E., Todoriko L., Ghinda S., Caraiani O., Calenda O., Niguleanu A. General non-specific adaptive reactions and expressiveness of endogenous intoxication in pulmonary tuberculosis. *Туберкулез, легеневи хвороби, ВІЛ-інфекція*, 2015, vol. 4 (22), pp. 49–52.
11. Raja A., Narayanan P.R., Mathew R., Prabhakar R. Characterization of mycobacterial antigens and antibodies in circulating immune complexes from pulmonary tuberculosis. *J. Lab. Clin. Med.*, 1995, vol. 125, no. 5, pp. 581–587.
12. Thanadetsuntorn C., Ngamjanyaporn P., Setthaudom C. The model of circulating immune complexes and interleukin-6 improves the prediction of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Sci. Rep.*, 2018, vol. 8, no. 1: 2620. doi: 10.1038/s41598-018-20947-4
13. Samuel A.M., Ashtekar M.D., Ganatra R.D. Significance of circulating immune complexes in pulmonary tuberculosis. *Clin. Exp. Immunol.*, 1984, vol. 58, no. 2, pp. 317–324.

14. Senbagavalli P., Hilda J.N., Ramanathan V.D., Kumaraswami V., Nutman T.B., Babu S. Immune complexes isolated from patients with pulmonary tuberculosis modulate the activation and function of normal granulocytes. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2012, vol. 19, no. 12, pp. 1965–1971. doi: 10.1128/CVI.00437-12
15. Shastri M.D., Shukla S.D., Chong W.C., Dua K., Peterson G.M., Patel R.P., Hansbro P.M., Eri R., O'Toole R.F. Role of oxidative stress in the pathology and management of human tuberculosis. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2018, vol. 11: 7695364. doi: 10.1155/2018/7695364
16. Simonney N., Bourrillon A., Lagrange P.H. Analysis of circulating immune complexes (CICs) in childhood tuberculosis: levels of specific antibodies to glycolipid antigens and relationship with serum antibodies. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2000, vol. 4, no. 2, pp. 152–160.
17. Wener M.H. Tests for circulating immune complexes. *Methods Mol. Biol.*, 2014, vol. 1134, pp. 47–57. doi: 10.1007/978-1-4939-0326-9_4
18. Zivot J.B., Hoffman W.D. Pathogenic effects of endotoxin. *New Horiz.*, 1995, vol. 3, no. 2, pp. 267–275.

Авторы:

Лесник Э.В., к.м.н., доцент кафедры пневмофизиологии Государственного медицинского и фармацевтического университета им. Николая Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова;

Гинда С.С., д.м.н., профессор, зав. лабораторией иммунологии и аллергологии Института фтизиопульмонологии им. Кирилла Драганюка, Кишинев, Республика Молдова.

Authors:

Lesnic E.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Pneumophthisiology Department, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

Ghinda S.S., PhD, MD (Medicine), Head of the Laboratory of Immunology and Alergology, Chiril Draganiuc Institute of Phthisiopneumology, Chisinau, Republic of Moldova.

Поступила в редакцию 25.08.2021
Отправлена на доработку 30.10.2021
Принята к печати 31.03.2022

Received 25.08.2021
Revision received 30.10.2021
Accepted 31.03.2022