

## СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, УПОТРЕБЛЯЮЩИХ ПСИХОАКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

*Шпаковская Н.С., Глинская Т.Н., Шилейко О.В.,  
Стринович А.Л., Гуревич Г.Л.*

*ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и  
фтизиатрии»  
Минск, Беларусь  
nipulm@tut.by*

*Неблагоприятные изменения показателей клеточного иммунитета (снижение В-лимфоцитов, резкое уменьшение Т-хелперов; увеличение содержания активированных клеток (HLA-DR клеток)) у пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом легких, употребляющих психоактивные вещества (ПАВ), выражены в большей степени, чем у пациентов, не склонных к приему ПАВ.*

**Ключевые слова:** *туберкулез; лекарственная устойчивость; лечение; психоактивные вещества; иммунофенотип клеток крови.*

## CELLULAR IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS WHO USE PSYCHOACTIVE DRUGS

*Shpakovskaya N.S., Glinskaya T.N., Shileyka V.U.,  
Strinovich A.L., Hurevich H.L.*

*Republican Research and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis  
Minsk, Belarus*

*Adverse changes in the parameters of cellular immune status (decrease in number of B-lymphocytes, a sharp decrease in number of T-helpers; an increase in the number of activated cells (HLA-DR cells)) in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis who use psychoactive substances (PAS) are more pronounced than in patients who are not prone to using PAS.*

**Key words:** *tuberculosis; drug resistance; treatment; psychoactive drugs; blood cell immunophenotype.*

Проблема лекарственно устойчивого туберкулеза является актуальной для Республики Беларусь в связи с высоким удельным случаев туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) в структуре первично заболевших лиц [1, 2]. Фактором, способствующим эпидемиологическому риску распространения туберкулеза в популяции, является недостаточная приверженность пациента лечению туберкулеза, особенно при употреблении пациентами психоактивных веществ (ПАВ) [3]. Неблагоприятные изменения иммунного статуса ухудшают прогноз течения туберкулеза и снижают эффективность лечения пациентов [4].

Цель исследования – оценить наличие и выраженность изменений показателей клеточного иммунитета у пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом легких, употребляющих ПАВ.

Материал и методы. Объект исследования – пациенты с МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких, до начала лечения и получающие химиотерапевтическое

лечение противотуберкулезными лекарственными средствами в стационарных условиях, употребляющие ПАВ (41 пациент) и не употребляющие ПАВ (n=25). Группы пациентов были сопоставимы по полу (88,0% мужчин и 12,0% женщин) и возрасту (Me[LQ25, UQ75]=44[42;47] года). Всем пациентам проведено стандартное клинико-лабораторное обследование. Микобактерии туберкулеза выявлялись у всех обследуемых. Все пациенты получали лечение туберкулеза с учетом модели лекарственной устойчивости согласно действующим протоколам и в соответствии с решением консилиума по организации и лечению МЛУ-туберкулеза. До начала лечения и через 2 месяца химиотерапии пациентов противотуберкулезными лекарственными средствами проводили иммунофенотипирование клеток крови (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>; определяли количество В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>), содержание HLA-DR клеток, CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, ЕК-клеток) с использованием проточной цитофлуориметрии. Референтную группу составили практически здоровые лица (n=32). Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы Statistica 6.0. Различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты. На начальном этапе исследования было выявлено значительное снижение (в 1,7 раза, p<0,001) содержания В-лимфоцитов (CD19) у пациентов с туберкулезом, употребляющих ПАВ – 6,2±0,5% (здоровые лица 10,7±0,4%). У пациентов с туберкулезом, не употребляющих ПАВ (контрольная группа), среднее содержание В-клеток было без изменений (10,0±0,67%).

У 41,5% пациентов, употребляющих ПАВ, имело место уменьшение ниже 38% удельного количества Т-хелперов (CD4) в среднем до 32,4±1,75% (что в 1,4 раза ниже (p<0,001), чем в референтной группе здоровых лиц – 44,4±1,4%). У пациентов с туберкулезом, не употребляющих ПАВ, среднее содержание CD4-клеток не демонстрировало такой тенденции.

В группе пациентов с туберкулезом, употребляющих ПАВ, отмечалось значительное повышение в периферической крови (в среднем до 38,5±2,4%, p<0,05) Т-супрессоров / цитотоксических (CD8) в сравнении с группой здоровых лиц и группой пациентов с туберкулезом, не употребляющих ПАВ. Иммунорегуляторный индекс у пациентов, употребляющих ПАВ, был снижен до 1,3±0,1 по сравнению со значением у здоровых лиц – 1,9±0,13 (p<0,05).

Содержание естественных киллеров (CD16CD56CD45) в группе пациентов с туберкулезом легких, употребляющих ПАВ, менялось разнонаправлено – было снижено у 6 человек (14,6%) и повышено – у 6 пациентов (14,6%). В количественном отношении превалировала тенденция к росту содержания естественных киллеров, которое составило в среднем 16,3±1,5% против 12,7±1,0% в референтной группе здоровых лиц (p<0,05). В группе пациентов с туберкулезом, не употребляющих ПАВ, содержание естественных киллеров не имело существенных изменений (11,2±0,9%).

У всех пациентов с туберкулезом отмечалось повышение количества клеток с фенотипом CD3CD16CD45 по сравнению с референтной группой, при этом тенденция была более выражена у лиц, употребляющих ПАВ (p<0,001).

Повышение количества клеток с фенотипом CD3CD38CD45, являющееся косвенным признаком ранней активации Т-лимфоцитов, было отмечено у

пациентов, употребляющих ПАВ, показатель составил  $39,5 \pm 2,7\%$ , превысив содержание в референтной группе ( $21,6 \pm 1,5\%$ ) в 1,8 раза,  $p < 0,001$ . У пациентов с туберкулезом, не употребляющих ПАВ, выраженность аналогичных изменений была ниже.

Содержание клеток с фенотипом CD3HLA-DRCD45 (поздний маркер активации клеток) было повышенным у 74,2% пациентов с туберкулезом, употребляющих ПАВ, степень превышения была практически десятикратной, достигая  $29,1 \pm 2,5\%$ ,  $p < 0,001$ . Увеличение содержания лейкоцитов с указанным фенотипом в группе пациентов, не употребляющих ПАВ, было выражено гораздо слабее ( $11,1 \pm 0,8\%$ ,  $p < 0,001$ ).

Химиотерапевтическое лечение противотуберкулезными лекарственными средствами пациентов с туберкулезом легких, употребляющих ПАВ, в первые два месяца лечения не приводило к существенным изменениям иммунофенотипа клеток периферической крови. Имелась тенденция к увеличению у 53,6% пациентов данной группы общего количества Т-лимфоцитов (CD3 лимфоцитов), отмечались признаки активации иммунной системы (в виде тенденции), о чем свидетельствовали более высокие значения содержания клеток с иммунофенотипами CD3CD38, CD3CD16CD56, CD3HLA-DR.

Неблагоприятные изменения иммунофенотипа клеток крови, сохраняющиеся на фоне проводимого лечения пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом легких противотуберкулезными лекарственными средствами, позволяют обосновать важность проведения мероприятий по минимизации (предупреждению) употребления ПАВ, дополняющих химиотерапию, с целью улучшения показателей иммунного статуса.

Заключение. Проведенный анализ позволяет заключить, что у пациентов с туберкулезом легких, употребляющих ПАВ, наблюдались более выраженные изменения показателей клеточного иммунитета (снижение В-лимфоцитов, резкое уменьшение Т-хелперов, со снижением иммунорегуляторного индекса ( $p < 0,001$ ); значительное увеличение активированных клеток (HLA-DR клеток ( $p < 0,001$ ), чем у пациентов с туберкулезом легких, не употребляющих психоактивные вещества.

Химиотерапевтическое лечение пациентов, употребляющих ПАВ, противотуберкулезными лекарственными средствами не оказывало значительного влияния на динамику иммунологического профиля (за исключением некоторого увеличения общего количества Т-лимфоцитов (CD3 лимфоцитов) у 53,6% пациентов). При этом отмечались признаки активации иммунной системы (в виде тенденции), о чем свидетельствовали более высокие значения содержания клеток с иммунофенотипами CD3CD38, CD3CD16CD56, CD3HLA-DR.

Результаты исследования обосновывают важность проведения мероприятий по минимизации (предупреждению) употребления ПАВ с целью улучшения показателей иммунного статуса у пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом.

### Список литературы

1. Global tuberculosis report 2020 [Text] / World Health Organization. - Geneva: World Health Organization, 2020. - 208 p.: [Электронный ресурс]. – Mode of access: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>. – Date of access: 15.05.2021.
2. Гуревич, Г.Л. Результаты лечения мультирезистентного туберкулеза с использованием новых лекарственных средств и клеточных технологий / Г.Л. Гуревич, Е.М. Скрягина, М.И. Дюсьмикева, Я.И. Исайкина // Весці Нац. акад. Навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т.15, №1. – С. 40-54.
3. Silva, D.R. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs / Denise Rossato Silva, Marcela Munoz-Torrico, Raquel Duarte, Tatiana Galvao, Eduardo Henrique Bonini, Flavio Ferlin Arbex, Marcos Abdo Arbex, Valeria Maria Augusto, Marcelo Fouad Rabahi, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello // J Bras Pneumol. 2018 Mar-Apr; 44(2): 145–152. doi: 10.1590/S1806-37562017000000443.
4. Демидик, С.Н. Иммунокоррекция в комплексном лечении туберкулеза легких: монография / С.Н. Демидик, С.Б. Вольф. – Гродно: ГрГМУ, 2016. – 144с.