

ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ ИЗ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Поворова Оксана Викторовна

доцент кафедры естествознания
учреждения образования «Могилевский государственный университет
имени А. А. Кулешова»; кандидат биологических наук
(г. Могилев, Беларусь)
povorova@m.msu.by

Позднякова Анастасия Семеновна

профессор кафедры пульмонологии, фтизиатрии, аллергологии и про-
фпатологии с курсом ПК и П
учреждения образования «Белорусский государственный медицинский
университет»; доктор медицинских наук, профессор
(г. Минск, Беларусь)
anastasia-poz@yandex.ru

Аннотация. У лиц с ЛТИ по сравнению с группой ТБ статистически значимо ($p < 0,05$) ниже содержание: CD3+ Т-лимфоцитов – в 1,28 раза, CD8+ Т-цитотоксических клеток – в 1,33 раза, NK-клеток (CD16+56+) – в 1,35 раза, активированных Т-клеток (CD3+CD38+) – в 1,67 раза, NKT-подобных клеток (CD3–CD56+) – в 2,63 раза. Уровень содержания CD19+ В-лимфоцитов при ЛТИ в 1,23 раза выше, чем при ТБ ($p = 0,004$). По содержанию лейкоцитов, общих лимфоцитов, CD4+ Т-хелперов и CD3+HLA-DR+ достоверных различий не выявлено.

Ключевые слова. Mycobacterium tuberculosis, субпопуляции лимфоцитов, латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ), активный туберкулез легких.

У 6-10% здоровых людей имеются в норме значительные отклонения в содержании лимфоцитов от референсных значений [1, с. 124]. Уровень содержания субпопуляций лимфоцитов изменяются при стрессе, физической нагрузке, при всех заболеваниях, под влиянием лечения различными препаратами. Динамика изменений в содержании субпо-

пуляций лимфоцитов отражает особенности течения заболеваний, что позволяет прогнозировать их развитие. Под фенотипом заболеваний понимают совокупность клинических признаков («портрет»), которые сформировались на генетическом уровне под влиянием факторов окружающей среды. Фенотип является отражением внешних проявлений заболеваний. По изменению фенотипа клеток и других показателей системы иммунитета можно прогнозировать течение патологического процесса.

В последние десятилетия отмечается активация ранее известных инфекционных болезней (туберкулеза, гепатитов, малярии), что обусловлено изменчивостью возбудителей, повышением чувствительности людей вследствие модуляции их иммунореактивности [2, с. 163]. Основной стратегией борьбы с инфекциями в настоящее время является иммунопрофилактическое повышение неспецифической и специфической резистентности (иммунитета) на популяционном и индивидуальном уровне, чем и определяется актуальность данного исследования. При наличии в организме *Mycobacterium tuberculosis* и отсутствии клинических проявлений активной формы туберкулеза формируется состояние стойкого иммунного ответа – латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ), которая служит резервуаром туберкулезной инфекции. К факторам риска развития заболеваний туберкулезом у лиц с ЛТИ относятся заболевания бронхолегочной системы, сопровождающиеся снижением неспецифической резистентности респираторного тракта.

Первыми значимыми индикаторами состояния иммунной системы служат уровень лейкоцитов и лейкоцитарная формула, изменения которой свидетельствуют о возможной инфекции и характере воспалительной реакции. При туберкулёзе к неспецифическим иммунологическим маркерам относят лимфоцитоз и, в определённой степени, моноцитоз [1, с. 120]. Микроорганизмы с внутриклеточным паразитированием презентуются преимущественно макрофагами, которые в ответ на антигенную стимуляцию секретируют интерлейкин-12, направляя дифференцировку Т-хелперов в сторону Th1-типа [3, с.47], что активирует клеточный специфический иммунитет. Активация иммунной системы у лиц с ЛТИ может реализовываться в двух противоположных направлениях: как мобилизация защитных сил организма, обеспечивающая контроль над возбудителем, либо как развитие иммунопатологического процесса с формированием гиперчувствительности замедленного типа и цитопатических реакций, приводящего к повреждению тканей и переходу ин-

фекции в активную форму. Для выявления особенностей в содержании субпопуляций лимфоцитов при ЛТИ и активном туберкулезе (ТБ) легких проанализированы результаты анализов иммунохимической лаборатории ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» 18 пациентов с ЛТИ и 18 больных ТБ, находящихся на обследовании в 2025 г. Возрастные особенности: ТБ – 46 [39;53] лет, минимальный и максимальный возраст – 17 и 66 лет; ЛТИ – 59 [41;69] лет, минимальный и максимальный возраст – 37 и 72 лет.

В ходе сравнительного анализа иммунологических показателей у пациентов с ТБ и лиц с ЛТИ были выявлены как статистически значимые различия, так и показатели, не различающиеся между группами. Уровень содержания лейкоцитов и абсолютного количества лимфоцитов достоверно не различался между группами ($p > 0,05$), однако при ТБ наблюдался значительно больший разброс значений лейкоцитов (верхний квартиль $10,95 \times 10^6/\text{л}$ при ТБ; $7,66 \times 10^6/\text{л}$ при ЛТИ), что отражает наличие активного воспалительного процесса у части пациентов. При ЛТИ лейкоцитарный профиль оставался стабильным и приближенным к референсным значениям.

Абсолютное количество общих Т-лимфоцитов ($\text{CD3}+\text{CD45}+$) при ЛТИ составило $1436,0[1342,8;1955,0] \times 10^6/\text{л}$, что в 1,28 раза ниже, чем при ТБ ($p=0,0279$, критерий Вальда-Вольфовица) и свидетельствует о менее интенсивной клеточной иммунной реакции при латентном течении инфекции по сравнению с активным процессом. В целом при инфекционных заболеваниях отмечается снижение зрелых покоящихся Т-клеток у 40-50% пациентов [4, с. 17]. Содержание хелперных Т-лимфоцитов ($\text{CD3}+\text{CD4}+\text{CD45}+$) не имело статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$), что указывает на то, что пул Т-хелперов сохраняется даже при активном туберкулезе. В то же время уровень цитотоксических Т-лимфоцитов ($\text{CD3}+\text{CD8}+\text{CD45}+$) при ЛТИ в 1,33 раза ниже ($365,0[273,2;621,8] \times 10^6/\text{л}$), чем при ТБ ($p=0,0111$, критерий Вальда-Вольфовица). Это различие отражает активацию цитотоксического звена иммунитета именно при активном туберкулезном воспалении, направленную на элиминацию инфицированных клеток. Иммунорегуляторный индекс $\text{CD4}/\text{CD8}$ при ЛТИ составил 2,3, что в 1,21 раза выше, чем при ТБ (1,9), однако данное различие не имеет статистической значимости ($p > 0,05$), что свидетельствует о сохранении относительного баланса основных регуляторных субпопуляций в обеих группах. Для уточнения выявленной тенденции требуются дальнейшие

исследования с увеличением объёма выборки, так как данный показатель может выступать в качестве предиктора ТБ (снижение иммунорегуляторного индекса у ВИЧ-инфицированных больных может свидетельствовать о переходе в СПИД [4, с. 20]; повышение – об иммунопатологическом состоянии).

Выявлено различие для В-лимфоцитов (CD19+CD45+). При ЛТИ их абсолютное количество составило $174,2[122,0;197,6] \times 10^6/\text{л}$, что в 1,23 раза выше, чем при ТБ ($p=0,004$, критерий Вальда-Вольфовица). Повышение уровня В-клеток при ЛТИ может рассматриваться как компенсаторная активация гуморального иммунитета в условиях отсутствия выраженного деструктивного процесса. При активном ТБ, напротив, наблюдается относительное снижение В-клеток на фоне доминирования клеточного ответа.

Наиболее выраженное различие между группами зафиксировано для НКТ-клеток (CD3+CD16+CD56+CD45). При ЛТИ их уровень оказался в 2,63 раза ниже ($252,5[147,0;522,6] \times 10^6/\text{л}$), чем при ТБ ($p=0,0227$, критерий Манна-Уитни). Высокий разброс значений в группе ТБ (от 316,8 до $1049,4 \times 10^6/\text{л}$) указывает на гетерогенность активации этого звена при активном заболевании, тогда как при ЛТИ уровень НКТ-клеток остаётся стабильно низким. Содержание НК-клеток (CD3+CD16+CD56+CD45+) при ЛТИ составило $140,2[84,2;159,5] \times 10^6/\text{л}$, что в 1,35 раза ниже, чем при ТБ ($p=0,0111$, критерий Вальда-Вольфовица). При этом в группе ТБ отмечен значительно больший разброс (верхний квартиль $411,9 \times 10^6/\text{л}$), что свидетельствует о вовлечении врождённого иммунитета у части пациентов с активным процессом. Снижение содержания НК-клеток отмечают при иммунодефицитном состоянии [4, с. 22].

Уровень активированных Т-клеток с ранним маркёром активации CD3+CD38+CD45+ при ЛТИ составил $475,6[416,6;574,2] \times 10^6/\text{л}$, что в 1,67 раза ниже, чем при ТБ ($p=0,0136$, критерий Манна-Уитни; $p < 0,01$, критерий Колмогорова-Смирнова; $p=0,0111$, критерий Вальда-Вольфовица). Данный факт отражает отсутствие острой антигенной стимуляции при латентной инфекции. В то же время содержание клеток с поздним маркёром активации CD3+HLA-DR+CD45+ не различалось между группами (медиана составила $302,8 \times 10^6/\text{л}$ при ЛТИ и $326,85 \times 10^6/\text{л}$ при ТБ, $p > 0,05$), что указывает на наличие длительной, хронической антигенной стимуляции в обеих группах, однако при ЛТИ она не сопровождается активным воспалением.

Таким образом, иммунологический профиль при ЛТИ характеризуется:

1. снижением (по сравнению с ТБ) уровня общих Т-лимфоцитов (CD3 + CD45 +) в 1,28 раза, цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3 + CD8 + CD45 +) в 1,33 раза, NK-клеток (CD3 – CD16 + CD56 + CD45 +) в 1,35 раза, активированных ранних Т-клеток (CD3 + CD38 + CD45 +) в 1,67 раза, NKT-клеток (CD3 + CD16 + CD56 + CD45) в 2,63 раза;

2. повышением уровня В-лимфоцитов (CD19 + CD45 +) в 1,23 раза;

3. отсутствием значимых различий по содержанию лейкоцитов, общих лимфоцитов, хелперных (CD3 + CD4 + CD45 +) и активированных поздних Т-лимфоцитов (CD3 + HLA – DR + CD45 +).

Иммунный ответ при ЛТИ характеризуется сбалансированным профилем с относительным преобладанием гуморального звена и отсутствием выраженной цитотоксической и активационной экспансии, характерной для активного туберкулёза. Наиболее сильным дифференциально-диагностическим признаком ЛТИ служит низкий уровень NKT-подобных клеток (в 2,6 раза ниже, чем при ТБ) на фоне относительно повышенного содержания В-лимфоцитов.

Список литературы

1. Новиков, Д. К. Клиническая иммунология и аллергология : учебник / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, Н. Д. Титова. – Минск : Высшая школа, 2019. – 495 с.
2. Новиков, Д. К. Клиническая иммунология / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – Витебск : ВГМУ, 2006. – 392 с.
3. Новикова, И. А. Клиническая иммунология и аллергология : учебное пособие / И. А. Новикова. – Минск : Высшая школа, 2021. – 383 с.
4. Титова Н. Д. Принципы оценки иммунного статуса и анализа иммунограмм у детей : учеб.-метод. пособие / Н. Д. Титова, О. В. Поворова. – Минск : БелМАПО, 2021. – 46 с.