

Особливості імунного статусу хворих на туберкульоз легень після перенесеної COVID-19

Ю.О. Матвієнко, О.М. Рекалова, О.Р. Панасюкова, В.М. Жадан, С.Г. Ясирь, А.В. Тараненко

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Виявлення імунологічних змін у хворих на туберкульоз легень після перенесеної коронавірусної інфекції сприятиме прогнозуванню його перебігу та корегуванню терапевтичних протоколів.

МЕТА. Визначити характер імуноопосередкованих порушень, що були спричинені коронавірусною хворобою (COVID-19), у хворих на чутливий туберкульоз (ЧТБ) легень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Проаналізовано результати комплексного імунологічного клініко-лабораторного обстеження з наступною комп'ютерною обробкою даних 72 хворих на ЧТБ легень.

РЕЗУЛЬТАТИ. Різносторонні зміни в імунній системі хворих на ЧТБ легень після перенесеної COVID-19 проявлялися: меншим ступенем підвищення вмісту лейкоцитів у крові (переважно завдяки зниженню абсолютної кількості лімфоцитів), активацією Т-клітинної ланки імунітету з підвищенням відносної кількості та функціональної активності пан-Т-клітин і Т-хелперів, зростанням функціональної активності Т-супресорів, натуральних кілерів і кілерних Т-клітин (на тлі абсолютного та відносного зменшення в крові останніх), вищими абсолютною й відносною кількостями подвійно позитивних клітин і функціональною активністю В-клітин. У хворих на ЧТБ легень після перенесеної COVID-19 спостерігалися зниження концентрації IgA та збільшення – IgG при зниженні рівнів середніх і дрібних циркулювальних імунних комплексів, пригнічення фагоцитарної ланки імунітету через зниження фагоцитарного числа фагоцитів.

ВИСНОВКИ. Імунна відповідь хворих на туберкульоз після перенесеної COVID-19 є складною, з перехрещенням імунних реакцій, притаманних туберкульозу легень, і постковідних змін імунітету: з одного боку, перенесена COVID-19 сприяє компенсаторній активації імунних клітин – Т- і В-лімфоцитів, натуральних кілерів; з іншого боку – зумовлює пригнічення протибактеріального захисту слизових оболонок (через зниження в крові рівня IgA) та знижує резистентність організму (через пригнічення фагоцитарної ланки імунітету).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: імунітет, COVID-19, туберкульоз легень.

Features of immune status in patients with pulmonary tuberculosis after the COVID-19

Yu.O. Matviienko, O.M. Rekalova, O.R. Panasiukova, V.M. Zhadan, S.H. Yasyr, A.V. Taranenko

SI "National scientific center of phthysiology, pulmonology and allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

BACKGROUND. Identification of immunological changes in patients with pulmonary tuberculosis after coronavirus infection will contribute to the prediction of its course and correction of therapeutic protocols.

OBJECTIVE. The aim of the work is to determine the nature of immuno-mediated disorders caused by coronavirus disease (COVID-19) in patients with pulmonary sensitive tuberculosis (STB).

MATERIALS AND METHODS. The results of a comprehensive immunological clinical and laboratory examination with subsequent computer processing of the data of 72 patients with STB of the lungs were analyzed.

RESULTS. In the immune system of patients with pulmonary STB after COVID-19 the multidirectional changes are manifested by: a lower degree of increase of the blood leukocytes number (mainly due to a decrease in the absolute lymphocytes number), activation of the immune T-cells with an increase in the percent number and functional activity of pan-T-cells and T-helpers, an increase in the functional activity of T-suppressors, natural killers and killer T-cells (with the absolute and percent decrease of the latter), a higher level of the absolute and relative number of double positive (CD4⁺8⁺) cells and the functional activity of B-cells. A decrease in the level of IgA and an increase in the concentration of IgG with an decrease in the level of the medium and small circulating immune complexes, depression of the phagocytes link of immunity by reducing phagocyte number of phagocytes are observed in the blood of the patients with pulmonary STB after COVID-19.

CONCLUSIONS. In the patients with pulmonary tuberculosis after COVID-19, the immune response is complex, with the crossing of immune reactions of pulmonary tuberculosis and post-COVID changes in immunity: on the one hand, previous COVID-19 promote compensatory activation of immune cells – T- and B-lymphocytes, natural killers; on the other hand, it causes suppression of antibacterial protection of mucous membranes (due to a decrease in the blood level of IgA) and reduces the body's resistance (due to suppression of the phagocytes link of immunity).

KEY WORDS: immunity, COVID-19, pulmonary tuberculosis.

Вступ

Згідно з доповіддю Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) про глобальну боротьбу з туберкульозом (ТБ) у 2021 році, пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) з різних причин ускладнила боротьбу з цим захворюванням у світі. За даними ВООЗ, 2021 року ТБ було виявлено в 10,6 мільйона людей, що на 4,5 % більше, ніж попереднього року [13]. Кількість людей, інфікованих ТБ, зросла в усьому світі вперше за майже 20 років; це викликало звинувачення в тому, що хворобою нехтували в період 2019-2020 років. Багато людей не пройшли вчасно діагностику або не отримали лікування під час карантину через COVID-19. Уперше за понад 10 років унаслідок пандемії COVID-19 показники смертності від ТБ істотно зросли. Зокрема, 2021 року кількість смертей від ТБ зросла (другий рік поспіль) до 1,6 мільйона осіб.

Хоча ТБ і COVID-19 спричиняються різними збудниками, характерними спільними ознаками є повітряно-крапельний і крапельний шляхи поширення та переважне ураження легень. При цьому коінфекція ТБ/COVID-19 може погіршувати перебіг обох захворювань [2]. Лікування ТБ в умовах пандемії COVID-19 значною мірою залежить від стану інших органів і систем організму, що потребує оптимізації схем етіотропного та патогенетичного лікування з їх індивідуалізацією [8].

Україна посідає 22-ге місце у світі за показниками захворюваності та смертності від COVID-19, що може здійснювати певний негативний вплив на показники інших інфекційних захворювань, у тому числі ТБ [6]. Віддалені наслідки COVID-19 продовжують вивчатися. На сьогодні недостатньо даних про наявність імуноопосередкованих порушень у хворих на ТБ легень, що були спричинені коронавірусною інфекцією; немає чіткого лабораторного алгоритму діагностики цих порушень; продовжують досліджуватися найраціональніші діагностичні тести імуноопосередкованих порушень, що були спричинені COVID-19, і шляхи їх імунокорекції.

Отже, безпрецедентна в історії людства проблема коронавірусної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, викликала величезну кількість фундаментальних питань стосовно патогенезу COVID-19, взаємодії вірусу з легеним мікробіомом та імунною системою людини. Гетерогенність і тяжкість перебігу COVID-19, кількість і тривалість ускладнень, вплив на перебіг інших захворювань, зокрема туберкульозного процесу, залишаються актуальними темами для вивчення.

Мета роботи – визначити характер імуноопосередкованих порушень, що були спричинені коронавірусною інфекцією, у хворих на чутливий ТБ (ЧТБ) легень.

Матеріали та методи

Було проведено клініко-лабораторне обстеження 72 хворих на ЧТБ легень, серед яких було 39 чоловіків (55,7 %) і 33 жінки (47,1 %), котрі проходили стаціонарне лікування в ДУ «Національний науковий центр фізичної пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України». Критерії включення в дослідження: чоловіча/жіноча стать, вік від 18 до 76 років, установлення діагнозу ЧТБ або ЧТБ + SARS-CoV-2 в анамнезі, можливість і бажання брати участь у дослідженні, наявність письмової інформованої згоди на участь у добровільних дослідженнях з підписом пацієнта. Критерії виключення: наявність у хворого коінфекцій (ВІЛ/СНІДу, гепатитів В/С тощо), а також аутоімунної патології, діабету, декомпенсованої печінкової, ниркової недостатності й інших патологій, які суттєво впливають на клінічні й імунологічні показники; вагітність; відмова від проведення додаткових методів обстеження й участі в наукових клінічних дослідженнях. Середній вік хворих дорівнював $37,3 \pm 1,6$ року (від 19 до 76 років).

Уперше діагностований ЧТБ спостерігався в 77,8 % випадків (56 осіб). У 38 (52,7 %) хворих на ЧТБ спостерігався деструктивний процес у легенях, і в 37 із 72 обстежених (51,4 %) було виявлено бактеріовиділення. У більшості обстежених хворих на ТБ загальний стан на початку лікування був задовільний, спостерігався поширений запальний процес у легенях: у 22 хворих (30,6 %) – дисемінований, у 8 (11,1 %) – вогнищевий, у 38 (52,7 %) – інфільтративний. У 39 із 72 обстежених (54,2 %) відзначалися супутні хвороби. Симптоми інтоксикації – підвищення температури тіла, зменшення апетиту, зниження маси тіла, слабкість, пітливість, тахікардія – були виражені різною мірою в переважній більшості хворих – у 60 із 72 обстежених (83,3 %). Хворим призначали стандартну чотирикомпонентну схему лікування: ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол протягом 2 місяців інтенсивної фази й ізоніазид, рифампіцин протягом 4 місяців підтримувальної фази [7].

Залежно від періоду обстеження хворі були розподілені на дві групи: 1-ша група – 49 осіб, які обстежувалися при надходженні до стаціонару в доковідний період 2018-2019 років; 2-га група – 23 особи, що до надходження в стаціонар у 2020 році перехворіли на COVID-19. Групи вірогідно не відрізнялися за віком, статтю, формами ТБ.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Контрольну групу становили 19 донорів крові без клінічних ознак соматичної й інфекційної патології віком від 19 до 57 років, середній вік дорівнював $36,5 \pm 2,2$ року.

При комплексному імунологічному дослідженні визначали вміст Т-лімфоцитів (Лф), їхніх основних субпопуляцій і В-лімфоцитів периферичної крові на проточному цитофлюориметрі FACS Calibur (Канада) шляхом їх фенотипування моноклональними антитілами до поверхневих мембранних диференціальних антигенів (BD, США): CD3⁺19⁻ (пан-Т-клітини), CD4⁺8⁻ (Т-хелпери/індуктори), CD4⁺8⁺ (Т-супресори/цитотоксичні) з розрахунком імунорегуляторного індексу (CD4⁺/CD8⁺) [4], а також CD3⁺4⁺8⁺ (подвійно позитивні Т-клітини), CD3⁺16⁺ (кілерні Т-клітини), CD3⁻16⁺56⁺ (натуральні кілери), CD3⁻19⁺ (В-клітини) згідно з методичними рекомендаціями, що додаються до стандартного набору реактивів *Bachman Cutler* (Франція).

Функціональну активність клітин установлювали за допомогою визначення щільності їхніх рецепторів (R), яку оцінювали на проточному цитофлюориметрі за інтенсивністю імунофлюоресценції (IF), вираженою в умовних одиницях флюоресценції (ум. од. фл.), котра зумовлена кількістю мічених моноклональних антитіл, що пов'язані з лігандом на поверхні або всередині клітини та відображають активність кожної окремої клітини [5]. Рівні сироваткових імуноглобулінів (Ig) A, M, G, E визначалися методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем «ХЕМА» (Україна), рівні циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) середнього та малого розміру оцінювали в тесті мікропреципітації в поліетиленгліколі з використанням комерційних тест-систем «ХЕМА» з обліком результатів на імуноферментному аналізаторі ELx808 (BioTek, США). Стан фагоцитарної ланки імунітету характеризували за вмістом цих клітин у крові, їхньою здатністю до поглинання тест-об'єктів (показник фагоцитозу – ПФ), мічених флюорохромами, які визначали методом проточної цитофлюориметрії з розрахунком фагоцитарного числа (ФЧ) нейтрофільних гранулоцитів (НГ) і моноцитів (Мц) [9].

Отриманий у ході дослідження цифровий матеріал у кожній окремій вибірці було перевірено на нормальне розподілення величин. За отриманими результатами визначали метод подальшої статистичної обробки даних для підтвердження вірогідності результатів [4]. Зберігання результатів досліджень та їх математична обробка проводилися за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входили до пакета Microsoft Office Professional 2007, з використанням параметричного однофакторного дисперсійного аналізу, який застосовується для аналізу даних багаторівневих експериментів з однією незалежною змінною, р-значення котрого були розраховані за допомогою двостороннього точного критерію Фішера та скореговані для вибірки малих груп за допомогою методу *Bootstrap* [1]. Розраховувалися середнє значення показника (Mean) та його стандартне відхилення (StDev) для непараметричного розподілу даних при заданій кількості хворих (n). Обчислювання критеріальних значень проводилося при заданому рівні значущості $p \leq 0,05$.

Роботу виконано коштом державного бюджету України.

Результати та їх обговорення

Встановлено, що у хворих на ТБ обох груп вміст лейкоцитів у крові підвищувався, але у хворих 2-ї групи після перенесеної COVID-19 він був нижчим (табл. 1). Це відбувалося переважно за рахунок зниження абсолютної кількості лімфоцитів, що відповідало літературним даним про їх зниження при COVID-19 у хворих на активний ТБ [10, 11]. Зазначимо, що у хворих обох груп відносна кількість лімфоцитів була зниженою та характеризувала гострий перебіг туберкульозного процесу. На цьому тлі у хворих 2-ї групи спостерігалася певна активація Т-клітинної ланки імунітету, що виражалося в підвищенні відносної кількості пан-Т-клітин до рівня 74,0 % ($p < 0,05$) з посиленням їхньої функціональної активності (IF CD3⁺19⁻). Окрім цього, в пацієнтів 2-ї групи порівняно з хворими 1-ї групи була підвищеною відносна кількість Т-хелперів (CD3⁺4⁺8⁻) ($p < 0,05$), особливо їхня функціональна активність (IF CD3⁺4⁺8⁻) ($p < 0,05$), при однаковій абсолютній кількості, що збігалася з літературними даними про підвищений рівень CD4⁺-клітин після перенесеної COVID-19 у хворих на ТБ [12]. Також відзначено, що підвищенню активації (за інтенсивністю флюоресценції) піддавалися не лише Т-хелпери, але й Т-супресори (IF CD3⁺8⁺) майже вдвічі ($p < 0,05$). При цьому як абсолютна, так і відносна кількість подвійно позитивних клітин (CD3⁺4⁺8⁺) у крові хворих була підвищеною відносно як референтних показників, так і показників хворих 1-ї групи, що могло бути пов'язано з активацією їх виходу з органів кровотворення [3]. Ці клітини, за деякими даними, вважають високодиференційованими клітинами пам'яті, котрі беруть активну участь у реакціях адаптивного імунітету у відповідь на різні інфекційні агенти та можуть відіграти певну роль у розвитку особливих імунних змін після перенесеної COVID-19 у хворих на ТБ.

Поряд із цим у хворих 2-ї групи спостерігалася посилення функціональної активності В-лімфоцитів (IF CD3⁺19⁺) майже в 1,4 раза ($p < 0,05$) проти нормального їх рівня у хворих 1-ї групи. Паралельно на тлі абсолютного та відносного зменшення в крові кількості кілерних Т-клітин (CD3⁺16⁺) ($p < 0,05$) спостерігався вищий їх відсоток у крові хворих 2-ї групи. Також у хворих 2-ї групи зареєстровано більшу активацію функціональної активності натуральних кілерів (IF CD3⁻16⁺) крові.

Отже, у хворих на ТБ 2-ї групи, на відміну від хворих 1-ї групи, відзначалися різноспрямовані зміни в імунній системі, а саме: менший ступінь підвищення вмісту лейкоцитів у крові (переважно завдяки зниженню абсолютної кількості лімфоцитів), активація Т-клітинної ланки імунітету з підвищенням відносної кількості та функціональної активності пан-Т-клітин і Т-хелперів, зростанням функціональної активності Т-супресорів, натуральних кілерів і кілерних Т-клітин (на тлі абсолютного та відносного зменшення в крові останніх), вищі абсолютна й відносна кількості подвійно позитивних клітин і функціональна активність В-клітин. Це могло свідчити про складні процеси перехрещення імунних реакцій у разі ТБ легень і постковідних змін імунітету з компенсаторною активацією імунних клітин – Т- і В-лімфоцитів, натуральних кілерів, а також активацією утворення деяких субпопуляцій лімфоцитів.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1. Показники лімфоцитарної ланки імунітету у хворих на ТБ легень залежно від року обстеження (Mean/StDev)

Параметри	Хворі на ТБ (n=72)				Донори крові	
	Групи		Групи		Здорові особи (n=19)	
	1-ша група (n=49)	2-га група (n=23)	Mean	StDev	Mean	StDev
Вміст лейкоцитів (10 ⁹ /л)	8,1•	2,6	6,6*•↓	2,1	5,3	0,7
Вміст лімфоцитів (%)	28,1•	11,6	27,6•	9,9	42,6	7,4
Вміст лімфоцитів (10 ⁹ /л)	2,1	0,9	1,7*•↓	0,5	2,2	0,3
CD3 ⁺ 19 ⁻ Лф (%)	66,2	10,6	74,0*•↑	8,5	66,9	9,1
CD3 ⁺ 19 ⁻ Лф (10 ⁹ /л)	1,4	0,6	1,3	0,5	1,5	0,3
IF CD3 ⁺ 19 ⁻ (ум. од.)	148,7	80,3	248,2*•↑	41,3	174,1	28,6
CD3 ⁺ 4 ⁺ 8 ⁻ Лф (%)	39,8	11,0	46,6*•↑	9,6	45,4	8,8
CD3 ⁺ 4 ⁺ 8 ⁻ Лф (10 ⁹ /л)	0,8	0,5	0,8	0,3	1,0	0,3
IF CD3 ⁺ 4 ⁺ 8 ⁻ (ум. од.)	83,0	57,3	167,2*•↑	31,8	108,3	50,6
CD3 ⁺ 4 ⁺ 8 ⁺ Лф (%)	28,0	9,1	30,9	8,6	26,2	6,4
CD3 ⁺ 4 ⁺ 8 ⁺ Лф (10 ⁹ /л)	0,7	0,3	0,5	0,2	0,6	0,1
IF CD3 ⁺ 8 ⁺ (ум. од.)	467,6	385,7	889,7*•↑	317,5	551,5	321,2
Імунорегуляторний індекс (ум. од.)	1,6	0,8	1,7	0,7	1,8	0,5
CD3 ⁺ 16 ⁺ Лф (%)	5,9•	2,5	7,6*•↑	3,9	10,5	3,6
CD3 ⁺ 16 ⁺ Лф (10 ⁹ /л)	0,1•	0,05	0,1•	0,1	0,2	0,1
CD3 ⁺ 4 ⁺ 8 ⁺ Лф (%)	0,7	1,0	2,5*•↑	2,8	1,0	0,9
CD3 ⁺ 4 ⁺ 8 ⁺ Лф (10 ¹⁰ /л)	0,01	0,02	0,05*•↑	0,6	0,02	0,02
CD3 ⁺ 16 ⁺ Лф (%)	12,6	7,56	13,5	7,6	10,6	3,6
CD3 ⁺ 16 ⁺ Лф (10 ⁹ /л)	0,3	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1
IF CD3 ⁺ 16 ⁺ (ум. од.)	186,3	162,0	465,2*•↑	192,7	217,8	66,8
CD3 ⁺ 19 ⁺ Лф (%)	7,8•	4,4	8,5•	3,9	13,1	4,8
CD3 ⁺ 19 ⁺ Лф (10 ⁹ /л)	0,2•	0,1	0,1•	0,07	0,3	0,1
IF CD3 ⁺ 19 ⁺ (ум. од.)	218,9	111,7	298,4*•↑	66,8	217,8	66,8

Примітки: * різниця цього показника з показником групи осіб 2018-2019 років статистично значуща за точним критерієм Фішера (p<0,05);
• різниця цього показника з показником групи здорових осіб статистично значуща за точним критерієм Фішера (p<0,05);
↑↓ – напрямок змін.

Зміни гуморальної ланки імунітету у хворих на ТБ легень 2-ї групи, на відміну від хворих 1-ї групи (табл. 2), не супроводжувалися зростанням у крові рівня IgA, що свідчило про пригнічення синтезу цього імуноглобуліну. Збільшення концентрації IgG порівняно з 1-ю групою відбувалося, найімовірніше, через утворення додаткових

антитіл проти антигенів SARS-COV-2. Також у хворих 2-ї групи було зареєстровано зниження порівняно з 1-ю групою рівнів середніх і дрібних ЦІК, швидкість утворення котрих залежить, зокрема, від протиінфекційного імунітету, а швидкість виведення – від пригнічення фагоцитарної системи.

Таблиця 2. Показники гуморальної ланки імунітету у хворих на ТБ легень залежно від року обстеження (Mean/StDev)

Параметри	Хворі на ТБ (n=72)				Донори крові	
	Групи		Групи		Здорові особи (n=19)	
	1-ша група (n=49)	2-га група (n=23)	Mean	StDev	Mean	StDev
IgA (г/л)	3,2•	1,3	2,4*•↓	0,8	2,5	0,4
IgM (г/л)	0,8•	0,2	0,8•	0,2	1,5	0,6
IgG (г/л)	8,9	5,7	13,3*•↑	2,4	11,3	3,1
IgE (МОд/мл)	131,3•	138,3	107,2	95,9	65,4	22,4
ЦІК середні (ум. од.)	24,7	14,8	14,5*•↓	8,5	24,4	10,7
ЦІК дрібні (ум. од.)	304,7•	132,0	217,5*•↓	34,7	224,2	41,5

Примітки: * різниця цього показника з показником групи осіб 2018-2019 років статистично значуща за точним критерієм Фішера (p<0,05);
• різниця цього показника з показником групи здорових осіб статистично значуща за точним критерієм Фішера (p<0,05);
↑↓ – напрямок змін.

Таблиця 3. Показники фагоцитарної ланки імунітету у хворих на ТБ легень залежно від року обстеження (Mean/StDev)

Групи	Хворі на ТБ (n=72)				Донори крові	
	1-ша група (n=49)		2-га група (n=23)		Здорові особи (n=19)	
Параметри	Mean	StDev	Mean	StDev	Mean	StDev
ПФ НГ (%)	63,7	14,4	65,2	17,9	58,1	16,1
ФЧ НГ (ум. од.)	8,1•↓	2,8	6,0*•↓	2,7	13,4	7,3
ПФ Мц (%)	63,4	14,3	60,9	13,5	65,0	11,0
ФЧ Мц (ум. од.)	7,9•↓	3,3	6,5•↓	3,0	12,3	3,7

Примітка: * різниця цього показника з показником групи осіб 2018-2019 років статистично значуща за точним критерієм Фішера ($p < 0,05$);
 • різниця цього показника з показником групи здорових осіб статистично значуща за точним критерієм Фішера ($p < 0,05$);
 ↓↑ – напрямок змін.

Відповідно, у хворих на ТБ 2-ї групи в крові спостерігалися відносно зниження рівнів IgA та середніх і дрібних ЦІК, відносно збільшення концентрації IgG, що вказувало на постковідні зміни імунної системи, зокрема на пригнічення протибактеріального захисту слизових оболонок.

З боку фагоцитарної системи крові у хворих 2-ї групи відзначалося зниження функціональної спроможності гранулоцитів і моноцитів фагоцитувати тест-об'єкти, що проявлялося у вірогідному зниженні ФЧ нейтрофілоцитів порівняно з пацієнтами 1-ї групи та майже вдвічі – групи здорових осіб і зниженні ФЧ моноцитів майже вдвічі порівняно з групою здорових осіб ($p < 0,05$) (табл. 3). Тобто у хворих на ТБ спостерігалось пригнічення фагоцитарної ланки імунітету, яке може посилюватися під час або після COVID-19 і погіршувати перебіг хвороби.

Висновки

1. Різностямовані зміни в імунній системі хворих на ЧТБ легень після перенесеної COVID-19 проявляються: меншим ступенем підвищення вмісту лейкоцитів у крові (переважно завдяки зниженню абсолютної кількості лімфоцитів), активацією Т-клітинної ланки імунітету з підвищенням відносної кількості та функціональної активності пан-Т-клітин і Т-хелперів, зростанням

функціональної активності Т-супресорів, натуральних кілерів і кілерних Т-клітин (на тлі абсолютного та відносного зменшення в крові останніх), вищими абсолютною й відносною кількостями подвійно позитивних (CD4⁺8⁺) клітин і функціональною активністю В-клітин, що свідчить про компенсаторну активацію імунних клітин – Т- і В-лімфоцитів, натуральних кілерів, а також активацію утворення деяких субпопуляцій лімфоцитів.

- У хворих на ТБ легень після перенесеної COVID-19 спостерігаються відносно зниження концентрації IgA та відносно збільшення – IgG при зниженні рівнів середніх і дрібних ЦІК, пригнічення фагоцитарної ланки імунітету, що вказує на пригнічення протибактеріального захисту слизових оболонок і зниження резистентності організму.
- Імунна відповідь у хворих на ТБ після перенесеної COVID-19 є складною, з перехресненням імунних реакцій, притаманних ТБ легень, і постковідних змін імунітету: з одного боку, перенесена COVID-19 сприяє компенсаторній активації імунних клітин – Т- і В-лімфоцитів, натуральних кілерів; з іншого боку – зумовлює пригнічення протибактеріального захисту слизових оболонок (через зниження в крові рівня IgA) та знижує резистентність організму (через пригнічення фагоцитарної ланки імунітету).

Література

1. Бутстреп, малые выборки, применение в анализе данных. StatSoft [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://statistica.ru/theory/metod-butstrep-i-ego-primenenie-v-sovremennom-analize-dannykh>.
2. Валецький Ю.М., Валецька Р.О., Гришук Л.А., Загорулько В.М., Патракеєва Л.Я., Пахарчук С.М. Туберкульоз в Україні під час пандемії COVID-19. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2022; 4 (51): 45-50. DOI: 10.30978/TB-2022-4-45.
3. Gonzalez-Mancera M.S., Bolaños N., Salamanca M., Orjuela G.A., Rodriguez A.N., Gonzalez J.M. Percentages of CD4⁺CD8⁺ double-positive T lymphocytes in the peripheral blood of adults from a blood bank in Bogotá, Colombia. *Turk. J. Haematol.* 2020; 37 (1): 36-41. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0256.
4. Обробка результатів багаторівневих експериментів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://stud.com.ua/79045/psihologiya/obrobka_rezultativ_bagatorivnevih_eksperimenti.
5. Панасюкова О., Рекалова О., Матвієнко Ю., Жадан В., Ясир С. Функціональна активність лімфоцитів як лабораторний маркер токсико-алергічних реакцій до протитуберкульозних препаратів у хворих на туберкульоз легень. *Infusion & Chemotherapy*. 2023; 4.1: 46-47. DOI: 10.32902/2663-0338-2022-4.1-38.
6. Тодоріко Л.Д., Фещенко Ю.І., Семіянів І.О., Кузко М.М., Шевченко О.С., Любевич Р.Л. Особливості патогенезу коронавірусної інфекції та прогноз щодо патоморфозу туберкульозу легень в умовах пандемії COVID-19. *Укр. пульмонолог. журн.* 2022; 2-3: 12-22. DOI: 10.31215/2306-4927-2022-30-2-12-22.
7. Стандарти медичної допомоги «Туберкульоз»: Наказ МОЗ України від 19.01.2023 р. № 102. – МОЗ України. – Київ, 2023. – 79 с.
8. Фещенко Ю.І., Голубовська О.А., Дзюблик О.Я., Гаврисяк В.К., Дзюблик Я.О., Ліскіна І.В. Особливості ураження легень при COVID-19. *Укр. пульмонолог. журн.* 2021; 1: 5-14. DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-1-5-1.
9. Boero E., Brinkman I., Juliet T., van Yperen E., van Strijp J.A.G., Rooijackers S.H.M., van Kessel K.P.M. Use of flow cytometry to evaluate phagocytosis of *Staphylococcus aureus* by human neutrophils. *Front. Immunol.* 2021; 12: 635825. DOI: 10.3389/fimmu.2021.635825.
10. Pavel A.B., Glickman J.W., Michels J.R., Kim-Schulze S., Miller R.L., Guttman-Yassky E. Th2/Th1 cytokine imbalance is associated with higher COVID-19 risk mortality. *Front. Genet.* 2021; 12: 706902. DOI: 10.3389/fgene.2021.706902.
11. Petrone L., Petruccioli E., Vanini V., Cuzzi G., Gualano G., Vittozzi P., et al. Coinfection of tuberculosis and COVID-19 limits the ability to in vitro respond to SARS-CoV-2. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 113 (1): 82-87. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.090.
12. Starshinova A., Kudryavtsev I., Rubinstein A., Malkova A., Dovgaluk I., Kudlay D. Tuberculosis and COVID-19 dually affect human Th17 cell immune response. *Biomedicines*. 2023; 11 (8): 2123. DOI: 10.3390/biomedicines11082123.
13. WHO, 2021. Tuberculosis deaths rise for the first time in more than a decade due to the COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/14-10-2021-tuberculosisdeaths-rise-for-the-first-time-in-more-than-a-decade-due-to-the-covid-19-pandemic>.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Матвієнко Юлія Олександрівна

Імунолог лабораторії клінічної імунології ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України».

Канд. біол. наук, с. н. с.
10, вул. М.Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-8539-8999

Рекалова Олена Михайлівна

Завідувачка відділення пульмонології, клінічної алергології та імунології ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України».

Д-р мед. наук, професор.
10, вул. М.Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-5803-2986

Панасюкова Оксана Романівна

Лікар-лаборант лабораторії клінічної імунології ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України».

Канд. мед. наук.
10, вул. М.Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-2947-9871

Жадан Вікторія Миколаївна

Імунолог лабораторії клінічної імунології ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України».

Канд. біол. наук, с. н. с.
10, вул. М.Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9790-9103

Ясир Світлана Григорівна

Імунолог лабораторії клінічної імунології ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України».

10, вул. М.Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9758-174X

Тараненко Андрій Володимирович

Лікар-фтизіатр відділення діагностики хіміорезистентних форм захворювання на туберкульоз ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України».

10, вул. М.Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4039-6914

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Матвієнко Юлія Олександрівна

10, вул. М.Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

Тел.: +380 (97) 382 85 09.

E-mail: matvienko@ifp.kiev.ua

DOI: 10.32902/2663-0338-2024-3-28-33

References

1. Bootstrap, small samples, application in data analysis. StatSoft. Available at: <http://statistica.ru/theory/metod-butstrep-i-ego-primenenie-v-sovremennom-analize-dannykh>.
2. Valetsyky Yu.M., Valetska R.O., Hryshchuk L.A., Zahorulko V.M., Patrakeieva L.Ya., Pakharchuk S.M. Tuberculosis in Ukraine during the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis, pulmonary diseases, VIL infection*. 2022; 4 (51): 45-50. DOI: 10.30978/TB-2022-4-45.
3. Gonzalez-Mancera M.S., Bolaños N., Salamanca M., Orjuela G.A., Rodriguez A.N., Gonzalez J.M. Percentages of CD4⁺CD8⁺ double-positive T lymphocytes in the peripheral blood of adults from a blood bank in Bogotá, Colombia. *Turk. J. Haematol.* 2020; 37 (1): 36-41. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0256.
4. Review of the results of multilevel experiments. Available at: https://stud.com.ua/79045/psihologiya/obrobka_rezultativ_bagatorivnevih_eksperimenti.
5. Panasiukova O., Rekalova O., Matvienko Yu., Zhadan V., Yasir S. Functional activity of lymphocytes as a laboratory marker of toxic-allergic reactions to antituberculosis drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Infusion & Chemotherapy*. 2023; 4.1: 46-47. DOI: 10.32902/2663-0338-2022-4.1-38.
6. Todoriko L.D., Feshchenko Yu.I., Semianiv I.O., Kuzhko M.M., Shevchenko O.S., Liubevych R.L. Features of the pathogenesis of coronavirus infection and prognosis for the pathomorphosis of tuberculosis in the context of the COVID-19 pandemic. *Ukr. pulmonol. journal*. 2022; 2-3: 12-22. DOI: 10.31215/2306-4927-2022-30-2-12-22.
7. Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for adults "Tuberculosis": order of the Ministry of Health of Ukraine dated 09/04/2014. No. 620. Kyiv, 2014. 128 p.
8. Feshchenko Yu.I., Holubovska O.A., Dziublyk O.Ya., Havrysiuk V.K., Dziublyk Ya.O., Liskina I.V. Peculiarities of the severity of the disease in COVID-19. *Ukr. pulmonol. journal*. 2021; 1: 5-14. DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-1-5-1.
9. Boero E., Brinkman I., Juliet T., van Yperen E., van Strijp J.A.G., Rooijackers S.H.M., van Kessel K.P.M. Use of flow cytometry to evaluate phagocytosis of *Staphylococcus aureus* by human neutrophils. *Front. Immunol.* 2021; 12: 635825. DOI: 10.3389/fimmu.2021.635825.
10. Pavel A.B., Glickman J.W., Michels J.R., Kim-Schulze S., Miller R.L., Guttman-Yassky E. Th2/Th1 cytokine imbalance is associated with higher COVID-19 risk mortality. *Front. Genet.* 2021; 12: 706902. DOI: 10.3389/fgene.2021.706902.
11. Petrone L., Petruccioli E., Vanini V., Cuzzi G., Gualano G., Vittozzi P., et al. Coinfection of tuberculosis and COVID-19 limits the ability to in vitro respond to SARS-CoV-2. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 113 (1): 82-87. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.090.
12. Starshinova A., Kudryavtsev I., Rubinstein A., Malkova A., Dovgaluk I., Kudlay D. Tuberculosis and COVID-19 dually affect human Th17 cell immune response. *Biomedicines*. 2023; 11 (8): 2123. DOI: 10.3390/biomedicines11082123.
13. WHO, 2021. Tuberculosis deaths rise for the first time in more than a decade due to the COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/14-10-2021-tuberculosisdeaths-rise-for-the-first-time-in-more-than-a-decade-due-to-the-covid-19-pandemic>.

Matvienko Yuliia Oleksandrivna

Immunologist at the Laboratory of Clinical Immunology, SI "National Scientific Center of Phthisiatry, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".

PhD, senior researcher.
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-8539-8999

Rekalova Olena Mykhailivna

Head of Pulmonology, Clinical Allergology and Immunology Department, SI "National Scientific Center of Phthisiatry, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".

MD, PhD, professor.
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-5803-2986

Panasiukova Oksana Romanivna

The Laboratory Doctor at the Laboratory of Clinical Immunology, SI "National Scientific Center of Phthisiatry, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".

PhD.
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-2947-9871

Zhadan Victoria Mykolaivna

Immunologist at the Laboratory of Clinical Immunology, SI "National Scientific Center of Phthisiatry, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".

PhD, senior researcher.
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9790-9103

Yasir Svitlana Hryhorivna

Immunologist at the Laboratory of Clinical Immunology, SI "National Scientific Center of Phthisiatry, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9758-174X

Taranenko Andrii Volodymyrovych

Phthisiologist at the Department of Diagnostics of Chemo-Resistant Forms of Tuberculosis, SI "National Scientific Center of Phthisiatry, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4039-6914